

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

André WELCKER

Né à Paris le 29 août 1896

**RÉSERVE ALCALINE
ET PH SANGUIN
DANS L'ACIDOSE DIABÉTIQUE**

Président : M. MARCEL LABBÉ, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1926

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie.	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Clinique médicale	{ GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	{ DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	{ COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Sans chaire	ROUVIÈRE.

II.—AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
 ALGLAVE . . . Pathologie chirurgicale.
 AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
 BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN . . . Pathologie médicale.
 BINET . . . Physiologie.
 BLANCHETIÈRE . Chimie biologique.
 BRANCA . . . Histologie.
 BRULÉ . . . Pathologie médicale.
 BUSQUET . . . Pharmacologie et ma-
 tière médicale.
 CADENAT . . . Pathologie chirurgicale.
 CHAMPY . . . Histologie.
 CHIRAY . . . Pathologie médicale.
 CLERC . . . Pathologie médicale.
 DEBRÉ . . . Hygiène.
 I. de JONG . . . Anatomie pathologique.
 DUVOIR . . . Médecine légale.
 ÉCALLE . . . Obstétrique.
 FIESSINGER . Pathologie médicale.
 FOIX . . . Pathologie médicale.
 GARNIER . . . Pathologie expérimentale
 HARVIER . . . Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER . Urologie.

MM.

NOVELACQUE . Anatomie.
 JOYEUX . . . Parasitologie.
 LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER . . Obstétrique.
 LEMAITRE . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEMIERRE . . Pathologie médicale.
 LÉVY-SOLAL . Obstétrique.
 LHERMITTE . Pathologie mentale.
 LIAN Pathologie médicale.
 MATHIEU . . . Pathologie chirurgicale.
 METZGER . . . Obstétrique.
 MOCQUOT . . Pathologie chirurgicale.
 MONDOR . . . Pathologie chirurgicale.
 MOURE . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON . . . Histologie.
 PHILIBERT . . Bactériologie.
 RIBIERRE . . Pathologie médicale.
 RICHET Fils . . Physiologie.
 TANON . . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL . Obstétrique
 VERNE . . . Histologie.
 VILLARET . . Pathologie médicale.

III.—AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

GOUGEROT . Pathologie médicale.
 GUÉNIOT . . Obstétrique.

MM.

RETTERRER . . Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.

AUVRAY. . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. . Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE . Clinique médicale.
LEREBoullet. Clinique médicale in-
fantile.

MM.

LÉRI. . . . Clinique médicale.
LÉPER. . . . Clinique médicale.
PROUST . . . Clinique chirurgicale.
RATHERY . . Clinique médicale.
SCHWARTZ . Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	
CHAILLAY BERT	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Éducation physique.
	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL LABBÉ

Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital de la Pitié

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Hommage de respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR HENRY BITH

Assistant du professeur Marcel Labbé
à l'Hôpital de la Pitié

*En témoignage de ma reconnaissance et
de ma profonde affection*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. LE PROFESSEUR A. ROBIN

M. LE DOCTEUR SOULIGOUX

M. LE PROFESSEUR M. LABBÉ

M. LE DOCTEUR ROBINEAU

M. LE PROFESSEUR COUVELAIRE

M. LE DOCTEUR RAVAUT

M. LE DOCTEUR J. HALLÉ

M. LE DOCTEUR L. RAMOND

A MM. LES DOCTEURS

LOUIS BAZY, Chirurgien des Hôpitaux.

M. P. WEILL, Médecin des Hôpitaux.

TH. ALAJOUANINE, D. PETIT-DUTAILLIS, HIDDEN,
MAHEU

A M. F. NEPVEUX, Chef de laboratoire à la Faculté.

A MADemoiselle P. FORSANS, Chef de laboratoire à la
Faculté.

INTRODUCTION

Depuis environ quinze ans, la notion d'acidose s'est développée considérablement, en s'adaptant aux progrès de la biochimie moderne.

C'est surtout aux biologistes américains, anglais et danois, et plus particulièrement à Haldane, Barcroft, Van Slyke, L. et Y. Henderson et Hasselbach que nous devons cette évolution scientifique. Leurs travaux nous ont apporté de multiples renseignements, sur les différents mécanismes par lesquels le sang circulant conserve la constance de sa réaction et sur les troubles physico-chimiques, qui accompagnent les déséquilibres acide-base du milieu humoral.

Pour mener à bien ces recherches, des méthodes d'investigation très précises ont été créées et mises au point. Parmi elles, deux ont joué un rôle des plus importants. L'une, se rapporte à la détermination du Ph sanguin; l'autre, à la mesure de la réserve alcaline du plasma. Les techniques en étaient au début assez délicates, mais des simplifications successives les ont rendues de plus en plus pratiques, si bien que leur utilisation s'est maintenant étendue au delà des laboratoires de recherches. C'est ainsi que ces mesures ont pu être appliquées en clinique à l'évaluation des différentes acidoses et alcaloses.

Jusqu'ici, elles ont été surtout employées pour suivre l'évolution de l'acidose diabétique. Il y a quelques années déjà que les médecins des Etats-Unis s'en servent couramment dans ce but et l'ensemble des résultats qu'ils ont recueillis confirme l'intérêt de ces méthodes. Leur application a été faite avec un égal succès dans plusieurs autres milieux médicaux étrangers. En France, ce n'est que depuis peu, qu'on les a vues pénétrer dans les services de maladies de la nutrition, mais leur emploi comme moyens d'appréciation de la cétose diabétique, paraît en voie de se généraliser rapidement.

Dans ce travail, nous nous sommes proposé de mettre en relief, les avantages que présente la recherche du Ph et de la réserve alcaline du plasma, pour la découverte et l'évaluation de l'acidose diabétique.

Pour accomplir cette tâche, il nous a paru indispensable de préciser tout d'abord, la signification des mesures précédentes, en exposant aussi clairement que possible, les données théoriques sur lesquelles reposent leurs principes.

C'est pourquoi nous avons résumé dans la première partie de cette étude, les faits physico-chimiques et physio-pathologiques constituant la base de la conception moderne de l'acidose. Nous savons que ces pages ne présenteront guère d'intérêt pour ceux de nos lecteurs qui sont au courant des théories actuelles expliquant le mécanisme des déséquilibres acido-basiques du sang. Par contre, nous espérons qu'elles seront de quelque utilité pour ceux qui n'ont pas encore acquis une notion exacte de l'acidité ionique humorale et qui n'ont pas suivi de près, l'évolution des idées sur cette question.

Dans la deuxième partie, après avoir donné la description complète des techniques adoptées pour nos recherches, nous avons exposé un certain nombre d'observations se rapportant à des diabétiques graves, chez lesquels il nous a été possible, de surveiller les variations de l'acidose en mesurant régulièrement la réserve alcaline et le Ph du sang.

Parallèlement aux mesures précédentes, nous avons effectué sur les urines, le dosage des corps acétoniques totaux et dans quelques cas, celui des acides organiques, ce qui nous a permis d'établir des points de comparaison entre les valeurs respectives de ces différentes méthodes.

Avant d'aborder notre sujet, nous désirons apporter un hommage respectueux de reconnaissance à notre éminent Maître, le Professeur Marcel Labbé, qui nous a permis de travailler dans son laboratoire, et qui nous a fait l'honneur d'orienter et de suivre nos recherches avec un bienveillant intérêt.

Nous tenons à remercier également le Dr H. Bith, Assistant du Professeur Marcel Labbé, et M. F. Nepveux, Chef de Laboratoire à la Faculté, qui ont toujours guidé amicalement nos travaux en nous éclairant de leurs précieux conseils.

PREMIÈRE PARTIE

NOTIONS ACTUELLES SUR L'ÉQUILIBRE ACIDE-BASE DU SANG

CHAPITRE PREMIER

CONCEPTIONS MODERNES DE L'ACIDOSE DIABÉTIQUE TESTS BIOLOGIQUES PERMETTANT D'ÉVALUER CETTE ACIDOSE

La connaissance de l'acidose diabétique n'est pas très ancienne, puisque c'est en 1877 que les travaux de Stadelmann l'ont mise en évidence. Son étude est pourtant déjà riche en conséquences. Elle a permis en effet le développement d'une théorie générale de l'acidose qui s'applique à de nombreuses affections autres que le diabète grave et qui tient par suite une place importante dans la pathologie moderne.

Tandis que la notion d'acidose est sortie peu à peu de son cadre primitif pour devenir plus générale, la conception de l'acidose diabétique a elle-même évolué. La chimie pathologique a suivi cette évolution en s'adressant à de nouveaux procédés d'investigation pour déterminer les stigmates que les conceptions modernes reconnaissent à l'acidose du diabète grave. Nous essayerons dans ce chapitre de préciser la valeur que l'on peut accorder à ces tests biologiques suivant que l'on accepte l'une ou l'autre des conceptions actuelles permettant d'expliquer la pathogénie de l'acidose diabétique.

Pour définir ces différents points de vue, il nous paraît intéressant de rappeler tout d'abord les étapes successives par lesquelles cette question est passée.

Les premiers médecins qui étudièrent le coma diabétique, soupçonnèrent déjà une intoxication comme cause déterminante de cet état morbide. Des hypothèses variées furent alors proposées, pour expliquer le mécanisme de cette intoxication. Mais il faut arriver à la découverte de l'acétone dans l'urine des diabétiques graves (Petters, 1857) pour voir les recherches s'orienter dans la bonne voie.

En 1869, Kaulich (70) attribua le coma diabétique à une intoxication acétonique de l'organisme. Cependant on ne tarda pas à montrer (Kussmaul) (75) que l'acétone est un corps trop peu toxique pour qu'il soit vraiment comatigène. Un peu plus tard la découverte dans l'urine des comateux diabétiques, d'une autre substance cétonique : l'acide diacétique (Gerhardt) puis de l'acide-alcool correspondant : l'acide β oxybutyrique (Stadelmann, Minkowski, Kulz), permit de reprendre la théorie précédente en substituant à l'acétone ces nouveaux agents d'intoxication. On montra par la suite que l'acétone ($\text{CH}_3\text{—CO—CH}_3$) dérive normalement de l'acide β oxybutyrique ($\text{CH}_3\text{—CHOH—CH}_2\text{—COOH}$) en formant de l'acide diacétique ($\text{CH}_3\text{—CO—CH}_2\text{—COOH}$) comme produit intermédiaire et que ces composés que l'on groupe habituellement sous le terme général de « corps acétoniques » (1) proviennent du métabolisme incomplet des albuminoïdes et des graisses. Mais la théorie acétonémique subit bientôt une modification profonde. En 1877 les expériences de Walter (132) prouvèrent que chez le lapin, l'introduction dans le torrent circulatoire d'un acide tel que l'acide chlorhydrique détermine des phénomènes d'intoxication qui aboutissent au coma et à la mort. Stadelmann (128) élève de Naunyn aperçut aussitôt le rapport qui pouvait exister entre cette intoxication acide et le coma diabétique. Reprenant les expériences de Walter, il compara les symptômes de l'empoisonnement acide à ceux du diabète grave à la période de coma et conclut à la similitude. C'est alors qu'il énonça la théorie de l'acidose dans laquelle le rôle comatigène

1. Bien que l'acide β oxybutyrique ne possède pas de fonction cétone.

essentiel est attribué aux fonctions acides, des acides diacétique et β oxybutyrique : ces acides n'agiraient pas par leur toxicité propre, mais par leur acidité ou si l'on veut, par la diminution de l'alcalinité sanguine qu'ils provoquent.

Minkowski (105), Kulz (74), Naunyn (108), Magnus Lévy (98), Luthje (95) et d'autres auteurs de l'école allemande apportèrent successivement des arguments en faveur de cette théorie. Les principaux de ces arguments sont les suivants :

1° Au cours du coma diabétique, les urines deviennent hyper-acides et leur alcalinisation ne peut être obtenue que par l'absorption de doses élevées de bicarbonate de soude (50 gr., 100 et même plus) alors que chez le sujet normal quelques grammes suffisent.

2° L'intoxication diabétique est accompagnée, surtout à la période terminale du coma, d'un abaissement de l'alcalinité et du CO_2 du sang. (Minkowski)

3° Dans le coma et surtout dans la période qui suit, lorsque le malade survit, on constate la présence dans l'urine, d'acides diacétique et β oxybutyrique, en quantités parfois considérables (jusqu'à 100 et 150 gr. par 24 heures).

4° Lorsque la mort survient, ces acides ne sont pas éliminés et on peut les retrouver dans les tissus (Magnus Lévy).

5° L'excrétion des acides diacétique et β oxybutyrique est accompagnée d'une élévation du taux de l'ammoniaque urinaire. Or une ammoniurie semblable se produit lorsqu'on intoxique un animal par un acide (Walter-Hallevarden-Magnus Levy).

6° Une médication alcaline intensive (100 à 200 gr. de bicarbonate de soude par jour) permet parfois de sauver un malade du coma.

Grâce à cette argumentation solide, la théorie de l'acidose supplanta peu à peu la conception première de l'acétonémie et rallia des partisans de plus en plus nombreux.

Son importance grandit encore lorsqu'on s'aperçut que l'acidose n'appartient pas seulement au diabète grave mais qu'on la retrouve également dans d'autres états pathologiques. C'est ainsi que des stigmates urinaires, rappelant ceux de l'acidose diabétique, sont pour ainsi dire constants dans les crises de vomissements cycliques des enfants et dans les crises de vomissements incoercibles des femmes enceintes. Des formes

semblables d'acidose ont été signalées de même, quoique moins fréquemment, dans les affections graves du tube digestif à la période terminale (Ulcères gastriques, cancer de l'estomac, de l'intestin, du foie; Abscesses et cirrhose du foie, gastro-entérites) et au cours des inflammations aiguës des viscères abdominaux (cholécystite-appendicite-salpingite). Enfin on constate, assez souvent, la présence des corps acétoniques dans les urines après l'anesthésie opératoire. Ces différents états d'acidose qui possèdent avec l'acidose diabétique le caractère commun de « céto-ses » sont le plus souvent considérés comme étant sous la dépendance d'un trouble fonctionnel du foie. Dans son rapport au Congrès de Médecine de Nancy, le professeur M. Labbé a rappelé récemment tous les faits cliniques et physiologiques qui plaident en faveur de cette conception.

La notion d'acidose que les constatations précédentes avaient déjà généralisée a pris, durant ces dernières années une signification encore plus étendue.

Reprenant la théorie énoncée par l'école de Naunyn, les biologistes américains lui ont donné un développement nouveau. Après avoir étudié minutieusement le mécanisme de l'équilibre acide-base du sang, ils montrèrent qu'une rupture de cet équilibre dans le sens de l'acidose peut être appréciée par la mesure de l'anhydride carbonique de l'air alvéolaire (Haldane et Priestley (52), Marriott (100), Fridericia (44)), ou même plus directement par la détermination des bicarbonates (réserve alcaline) et de la réaction ionique (Ph) du plasma sanguin. (Henderson (57), Van Slyke (116), Whitney (137), Cullen (22)). Appliquées à l'acidose diabétique, ces méthodes apportèrent dans un grand nombre de cas, des indications précieuses. Elles prouvèrent notamment que, chez les diabétiques acidotiques, l'acide carbonique et les bicarbonates du plasma tombent ordinairement au-dessous de la normale (40-30-20 et même 15 volumes pour cent de CO_2 total, au lieu de 55 à 65) et que dans les cas graves, il existe une diminution appréciable de l'alcalinité ionique du sang (Ph abaissé).

Ces méthodes, qui présentent l'avantage d'effectuer la mesure directe de l'acidose, et non celle des composés acides qui la déterminent, furent rapidement adoptées par les médecins américains.

Le principe général de ces méthodes, permet en outre de les appliquer systématiquement à tous les états pathologiques. On reconnut ainsi l'existence d'acidoses produites par d'autres acides que les acides diacétique et β oxybutyrique.

Ces acidoses non cétoniques qui relèvent de pathogénies diverses, furent particulièrement mises en évidence au cours des néphrites, des syndromes cardio-rénaux décompensés avec œdème, au cours des accidents éclamptiques de la grossesse, des états de choc traumatique ou anaphylactique, au cours de l'athrepsie, de la diarrhée profuse cholériforme ou dysentérioriforme, de la pneumonie, de la tuberculose pulmonaire étendue, des anémies graves et des états agoniques. On montra même qu'un léger degré d'acidose, peut apparaître dans certains états physiologiques normaux tels que l'exercice musculaire prolongé ou la grossesse.

L'acidose peut donc être considérée, quelle qu'en soit la nature, comme un phénomène très général ayant, ainsi que l'a dit Van Slyke « une signification aussi définie que la tachycardie ou la fièvre ».

Comme on le voit cette conception moderne est bien éloignée de la notion primitive d'acidose, issue de l'étude du coma diabétique. C'est en se plaçant à ce point de vue très général, que depuis quelques années les Américains apprécient l'acidose du diabète grave. (Henderson, Van Slyke, Withney, Cullen, Joslin, Wilder). Délaisant presque totalement les dosages des corps cétoniques ces auteurs leur préférèrent les mesures plus immédiates de la réserve alcaline et du Ph sanguin qui permettent de caractériser et d'évaluer, avec précision, le déséquilibre acide-base constituant par lui-même l'état d'acidose.

Malgré leur autorité, les conceptions allemandes et américaines de l'acidose diabétique ont soulevé plusieurs objections qu'il semble difficile de réfuter. Ces critiques s'appliquent surtout au rôle joué par l'intoxication acide dans la pathogénie du coma diabétique.

Il convient tout d'abord de remarquer que, même après saturation, les acides diacétique et β oxybutyrique sont encore toxiques. En 1910 M. Labbé et Violle (88) constatèrent en faisant des injections intraveineuses de solutions acides au lapin,

que la dose mortelle de l'acide β oxybutyrique qui s'élève normalement à 1 gr.59 par kilogramme d'animal (Desgrez et Saggio) (34) est de 6 gr, 25 pour le sel de soude de cet acide. Avec d'autres acides organiques (acides butyrique, propionique, lactique), ces auteurs obtinrent des résultats analogues qui montrèrent de plus, que l'action nocive des acides et de leurs sels est atténuée par la présence dans la molécule de groupements CH^2 ou de fonctions alcool. Chaque acide possède donc une toxicité spécifique, que la neutralisation ne peut supprimer. Il est par suite logique d'admettre que cette toxicité intervient pour sa part à côté de la toxicité acide proprement dite, dans la production du coma. Ce fait peut expliquer, au moins partiellement l'efficacité restreinte du traitement alcalin qui souvent reste impuissant contre l'évolution fatale d'un diabète grave bien que les bicarbonates soient administrés à fortes doses et que les urines deviennent alcalines.

Mais il semble que la pathogénie du coma diabétique ne se résume pas à l'action toxique de certains acides organiques ou de leurs sels et que d'autres facteurs d'intoxication doivent être également incriminés.

Lépine (92) fut un des premiers (1887) à émettre l'hypothèse d'une intoxication par des produits azotés qui pour lui pouvait être des leucomaines. En 1906, Hugounenq et Morel (64) prouvèrent en expérimentant sur des chiens que certaines peptones déterminent lorsqu'on les introduit dans la circulation générale, un sommeil comateux avec irrégularité de la respiration qui peut être comparé aux symptômes du comâ diabétique. Tenant compte de ce fait expérimental et de certains cas cliniques dans lesquels le taux des corps acétoniques du sang ne permettait pas d'expliquer une intoxication mortelle, Hugounenq et Morel attribuèrent la cause déterminante du coma diabétique à des polypeptides toxiques dérivés du métabolisme imparfait des albuminoïdes. A l'appui de cette conception, ils rappelèrent que chez les diabétiques graves la présence des corps acétoniques dans le sang et l'urine est liée à un trouble général du métabolisme azoté (Von Jaksch (66) Hirschfeld (60) J. Baer et L. Blum (5)) qui permet d'admettre la formation de polypeptides anormaux. Enfin, ces auteurs firent remarquer, que les résultats heureux obtenus par une médication bicarbonatée intensive peuvent tenir simplement à ce que les alcalins

favorisent l'élimination de ces substances azotées toxiques.

Cette conception pathogénique qui ne considère l'acidose que comme un état prédisposant au coma, est peut-être trop exclusive. Depuis les travaux de Hugounenq et Morel, des procédés plus précis de dosage ont en effet décelé chez certains comateux guéris par le traitement alcalin, des quantités de corps acétoniques assez fortes pour que l'on puisse admettre la possibilité d'une intoxication mortelle par ces acides, s'ils n'avaient été neutralisés. En 1922 le Professeur M. Labbé a observé un cas de ce genre dans lequel l'excrétion urinaire des corps acétoniques totaux atteint le chiffre énorme de 247 grammes pour les vingt-quatre heures qui suivirent le coma. Cependant il existe d'assez nombreux exemples de coma diabétique pour lesquels on ne peut invoquer une intoxication purement acide ou cétonique et qui semblent relever d'un autre processus d'intoxication. Avant 1906, Krause, cité par Benedict (9) aurait déjà observé un cas de coma diabétique dans lequel il ne put constater ni hyperacidité urinaire, ni diminution de l'anhydride carbonique du sang. Durant ces dernières années, la mesure systématique de la réserve alcaline, chez les diabétiques graves, a permis parfois de signaler des discordances semblables. C'est ainsi que Rosenbloom (112), Mac Caskey (96), aux Etats Unis, M. Labbé (86) en France ont vu des comas diabétiques évoluer vers la mort sans présenter les très fortes réactions d'acidose et l'abaissement extrême de la réserve alcaline que l'on constate habituellement à cette période terminale de la maladie.

Bien qu'elle n'apporte pas la preuve effective d'une intoxication comatigène due à des substances protéiques anormales, l'étude des troubles profonds que présente le métabolisme azoté au cours du diabète grave, permet tout au moins d'accepter la possibilité d'une telle intoxication. Cette imperfection du métabolisme des albuminoïdes se traduit notamment par l'excrétion urinaire plus abondante d'ammoniaque, d'acides aminés (M. Labbé et Bith) (80) et aussi de certains corps azotés toxiques compris dans l'indosé organique des urines. Ces substances colloïdes toxiques qui peuvent être séparées par dialyse ou par précipitation sont vraisemblablement constituées par des polypeptides (Abderhalden et Pregl) (1) ou des acides oxyprotéiques (Kojó) (72). Il est intéressant de constater que chez les diabé-

tiques acidotiques, l'élimination de ces produits toxiques augmente au fur et à mesure que les signes cliniques s'aggravent, pour devenir particulièrement exagérée à la période voisine du coma (H. Labbé et Vitry) (77) (M. Labbé et Dauphin) (84). Ce fait peut être rapproché des nombreuses observations cliniques, qui ont montré qu'un régime carné intensif, favorise souvent l'apparition du coma chez les diabétiques graves. Il convient toutefois de remarquer que chez ces malades l'abus de la viande accroît également la production des corps acétoniques qui dérivent en partie de la désintégration incomplète des matières azotées.

En résumé deux conceptions principales se trouvent actuellement en présence pour définir l'acidose diabétique et en expliquer la pathogénie.

Ce sont:

1^o Une conception surtout américaine, qui considère l'acidose diabétique comme relevant, de même que tous les états d'acidose, du déséquilibre acide-base déterminé par la présence d'un excès de produits acides dans l'organisme. Cette conception rapporte ce déséquilibre acido-alcalin aux acides organiques et principalement aux acides diacétique et β oxybutyrique dont la formation résulte du métabolisme imparfait des albuminoïdes et des graisses. Elle attribue exclusivement la production du coma à l'acidité globale de ces divers composés anormaux, sans admettre l'intervention possible d'autres facteurs toxiques comatigènes.

2^o Une conception surtout française, qui considère l'acidose et le coma diabétique comme des états pathologiques résultant d'une intoxication complexe. Cette conception reconnaît un rôle essentiel à l'intoxication acide, dans la production des symptômes caractérisant le diabète grave et dans la détermination du coma. A ce point de vue elle accorde une importance particulière à l'acidité des corps acétoniques (« cétose ») qui prennent naissance au cours de cette affection, par suite de la combustion incomplète des albuminoïdes et des graisses. Mais elle admet, en outre, qu'il existe d'autres processus d'intoxication dans les états d'acidose diabétique et que notamment la toxicité spécifique des corps acétoniques et celle de certaines protéines pathogènes dérivés du métabolisme anormal des

matières azotées peuvent intervenir à côté de l'intoxication acide proprement dite dans la genèse du coma.

Nous avons déjà signalé l'importance particulière que les auteurs américains attachent aux mesures de la réserve alcaline et du Ph sanguin, pour l'appréciation de l'acidose diabétique. La détermination de ces stigmates généraux d'acidose, répond à l'opinion que ces biologistes ont adoptée sur cette question. A ce même point de vue, ils utilisent encore d'autres procédés d'investigation, permettant d'évaluer plus ou moins directement, le déséquilibre acide-base caractéristique des états d'acidose. C'est ainsi que, pour suivre l'évolution d'un diabète grave, les cliniciens des Etats-Unis mesurent couramment la tension du gaz carbonique de l'air alvéolaire (par la méthode de Fridericia) qui reflète assez fidèlement les variations de l'alcalinité sanguine. Dans les urines, la détermination de la concentration en ions-hydrogène et celle de l'acidité organique totale (titrée par la méthode de Van Slyke et Palmer) est également pour eux d'un emploi fréquent. De même l'élévation du taux de l'ammoniaque urinaire qu'ils considèrent surtout comme un phénomène traduisant la défense rénale de l'organisme contre l'intoxication acide, leur sert de test habituel pour évaluer l'acidose diabétique. Il semble d'ailleurs que la signification précise de cette ammoniurie peut être discutée dans certains cas de diabète avec dénutrition azotée. Nous aurons l'occasion d'aborder ce sujet au cours de ce travail. Mais nous ne voulons ici que souligner l'intérêt que présentent ces indices généraux d'acidose pour les partisans de la conception américaine et montrer la place importante qu'ils leur accordent dans la chimie pathologique du diabète grave.

Les cliniciens français qui reconnaissent à l'acidose diabétique le caractère essentiel de « cétose » se sont surtout adressés jusqu'ici à la détermination quantitative des composés acétoniques des urines pour évaluer l'intensité de cette acidose. A ce point de vue s'ils n'attribuent qu'une valeur limitée aux simples réactions urinaires (réactions de Lieben, de Legal, de Gerhardt) qui ne permettent que d'estimer grossièrement l'acétonurie ou la diacéturie, par contre ils considèrent généralement que le dosage de l'acétone et de l'acide diacétique (par le procédé de Messinger) ou mieux celui des corps acétoniques totaux (par

la méthode de Schaffer et Marriott, ou celle de Van Slyke) constitue le meilleur test pratique de l'acidose.

La mesure des produits urinaires dérivés du métabolisme azoté leur apporte également le moyen d'apprécier la gravité des troubles liés à l'état d'acidose. Le dosage de l'ammoniaque des urines, celui de l'urée, des acides aminés, de l'azote colloïde et les différents rapports que l'on peut établir entre l'azote de ces composés et l'azote total, leur servent ainsi fréquemment comme stigmates indirects de l'acidose diabétique.

Jusqu'à ces dernières années, peu de méthodes ont été utilisées en France pour déterminer le degré de l'intoxication acide proprement dite. En dehors du dosage de l'acidité urinaire titrée à la phénolphthaléine qui n'apporte souvent que des renseignements très imparfaits, une des plus intéressantes, consiste à rechercher la résistance des urines à l'alcalinisation par ingestion de bicarbonate de soude (méthode de Blum). Cependant ce procédé ne peut lui-même fournir une mesure précise de l'acidose.

Les résultats obtenus par les méthodes américaines s'appliquant à la mesure directe du déséquilibre acido-basique du sang, devaient inciter les biologistes et les médecins français à essayer eux-mêmes ces techniques nouvelles.

En 1921 Rathery et Bordet (111) montrèrent que la détermination de la tension du CO_2 alvéolaire peut servir utilement à dépister l'acidose diabétique à son début. Plus récemment, Desgrez, Bierry et Rathery (33) puis M. P. Weill, Lévy Darras et Guillaumin (133) appliquèrent à la clinique la mesure de l'acidité ionique des urines pour la recherche de l'acidose notamment dans les néphrites chroniques. Laignel, Lavastine et R. Cornulias (89) signalèrent également l'intérêt que présente la détermination du Ph urinaire et celle des acides organiques des urines chez les anxieux et les déprimés. Les mesures plus délicates, de la réserve alcaline et du Ph sanguin, furent à leur tour adoptées dans quelques laboratoires. Depuis, leur emploi n'a fait que se généraliser. Plusieurs auteurs ont déjà fait connaître en France, la valeur des renseignements que ces mesures apportent pour l'étude de divers états pathologiques. Dans sa thèse de 1925, Weissmann Netter (136) a indiqué les variations sensibles que présentent la réserve alcaline et le Ph du sang dans les états migraineux et dans des états de choc ana-

phylactique, dans l'épilepsie, dans le cancer et dans des états physiologiques normaux tels que la grossesse ou la période menstruelle. Blum, Delaville et Van Caulaert (15) ont relevé dernièrement un abaissement de la réserve alcaline chez les nourrissons atteints de rachitisme.

Mais c'est principalement à l'étude des acidoses diabétiques et rénales, que ces nouvelles méthodes ont été appliquées. En 1923 Weill et Guillaumin (135) ont mis en évidence leur utilité pour déceler l'acidose au cours des néphrites chroniques.

Au cours de l'année dernière M.Labbé, Slosse et Nèpveux (87) ont montré, en publiant deux observations tout à fait démonstratives, que dans certains cas d'acidose diabétique, le taux de la réserve alcaline fournit une notion pronostique plus juste que le dosage des corps acétoniques. Delore (de Lyon) (31) a fait remarquer également les avantages de cette recherche pour suivre l'évolution clinique et diriger le traitement des acidoses diabétique et rénale.

Nous avons pu nous-même suivre pendant un an les diabétiques graves hospitalisés dans le service de notre Maître, le Professeur M. Labbé, en constatant les variations de leur acidose, par la mesure de la réserve alcaline et du Ph sanguin. Dans la dernière partie de ce travail, nous exposerons les résultats que nous avons obtenus et qui, dans leur ensemble, nous paraissent confirmer l'importance, de plus en plus grande, que les médecins français reconnaissent à ces techniques nouvelles pour la recherche et l'évaluation de l'acidose diabétique.

CHAPITRE II

LA RÉACTION DES SOLUTIONS D'APRÈS LA THÉORIE DES IONS

Acidité et Alcalinités ioniques

La notion d'acidité ou d'alcalinité ioniques des solutions, ne peut être exactement comprise, qu'avec la connaissance de certains faits physiques et chimiques plus ou moins complexes. Nous les rappellerons, aussi brièvement que possible, au cours de notre exposé, en les présentant toujours de la façon qui nous semble la plus compréhensible, quitte à délaissier parfois le côté purement scientifique de ces phénomènes ou réactions.

Ces lignes ne sont qu'un résumé succinct de cette très importante question : l'équilibre acide-base des milieux liquides. Elles n'ont d'autre but que de faciliter la lecture de notre texte à ceux qui ne sont pas encore familiarisés avec les notations Ch et Ph. Nous nous sommes inspirés pour les écrire des nombreux auteurs ayant déjà traité ce sujet. C'est à eux que nous renvoyons pour tous les détails, que, dans un esprit de simplicité, nous avons omis volontairement [Sørensen (127), Ponselle (110), Lambling (90), Auger (4), Vigneron (129), Fabre (42), Lassié (91), Guillaumin (49), Michaelis (103), Clark (19), Kolthoff (73), Abdt (2), Douris (40), Barbaudy (6)].

Dissociation électrolytique

On appelle « électrolyte » toute substance chimique (acide, base ou sel) dont la solution aqueuse est capable de conduire le courant électrique.

Suivant la théorie d'Arrhénius, universellement admise aujourd'hui, lorsqu'on dissout un électrolyte dans l'eau, un cer-

tain nombre de ses molécules se scindent en fragments (atomes ou groupes d'atomes) appelés « ions », porteurs d'une même charge électrique, qui est positive ou négative suivant la nature chimique de ces ions.

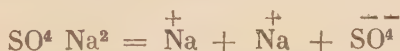
Avec une solution d'acide chlorhydrique, par exemple, la plupart des molécules HCl (mais pas toutes), se décomposent en ions électropositifs (cathions) H^+ et en ions électronégatifs (anions) Cl^- .



Les ions mis en liberté, possèdent toujours des charges électriques, de sens contraires, mais équivalentes, qui se font équilibre.

Il s'ensuit que les solutions électrolytiques sont toujours électriquement neutres (Loi de l'électro-neutralité des solutions).

Ainsi avec une solution de sulfate de soude on a :



C'est grâce à la présence des ions ainsi formés qu'un courant électrique peut alors traverser la solution d'une électrode à l'autre. Aussi plus une solution est riche en ions, plus sa conductibilité électrique est grande.

Constante de dissociation

Tout électrolyte en solution aqueuse est donc plus ou moins dissocié en cathions (+) et anions (—).

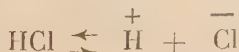
Cette dissociation n'est ordinairement pas totale et à côté des ions libérés il existe presque toujours un nombre plus ou moins grand de molécules intactes.

C'est qu'en effet, la dissociation en ions (ionisation) est limitée par la réaction simultanée inverse : la recombinaison des ions dissociés.

En d'autres termes la réaction est réversible et l'équation



doit s'écrire :



Comme dans toutes les réactions réversibles, l'équilibre est obtenu lorsque la vitesse de recombinaison (qui augmente progressivement) devient égale à la vitesse de dissociation (qui elle, diminue progressivement).

On conçoit donc que le degré de dissociation d'une solution dépend de ces deux vitesses de réaction. Si la vitesse moyenne de dissociation est très grande comparativement à la vitesse de recombinaison, l'équilibre ne sera atteint que lorsqu'un grand nombre d'ions auront été mis en liberté.

Si, au contraire la vitesse moyenne de recombinaison est de beaucoup supérieure à celle de dissociation, l'équilibre sera rapidement obtenu et peu d'ions auront été libérés.

Or, la loi d'action de masse nous apprend que les vitesses de réactions dépendent de trois facteurs :

1^o La température;

2^o La nature chimique des molécules mises en jeu;

3^o Les concentrations moléculaires (1) de chacun des corps réagissant. D'après cette loi (dont nous ne donnerons pas l'expression mathématique pour garder à notre exposé toute sa simplicité) pour une température déterminée, la vitesse de recombinaison peut être représentée (en prenant toujours pour exemple une solution de H Cl) par la formule :

$$V_1 = K_1 \times [H] \times [Cl]$$

dans laquelle K_1 est une constante de vitesse propre aux ions H et Cl et à la température; tandis que les [] représentent les concentrations moléculaires respectives.

De même la vitesse d'ionisation peut être exprimée par :

$$V_2 = K_2 \times [HCl]$$

K_2 étant une constante de vitesse propre à la température et à la molécule HCl.

Lorsque l'équilibre est atteint, c'est-à-dire à l'instant précis où les deux vitesses V_1 et V_2 deviennent égales on peut donc écrire :

$$K_1 \times [H] \times [Cl] = K_2 \times [HCl]$$

1. Concentration moléculaire = nombre de molécules-grammes dissoutes dans un litre de solution.

ou encore :

$$\frac{[H] \times [Cl]}{[HCl]} = \frac{K_2}{K_1}$$

K_1 et K_2 étant constants l'équation devient :

$$\frac{[H] \times [Cl]}{[HCl]} = K$$

K est la *constante de dissociation* de la solution d'acide chlorhydrique.

Tout électrolyte en solution se dissocie donc suivant la formule générale :

$$\frac{[\overset{+}{\text{cathions}}] \times [\overset{-}{\text{anions}}]}{[\text{molécules intactes}]} = K$$

Remarquons dès maintenant que pour une température déterminée les constantes de vitesses K_1 et K_2 ne dépendent que de la nature chimique de l'électrolyte.

Donc, pour un certain électrolyte et à température fixe, la constante de dissociation est toujours la même quel que soit le degré de dilution.

Degré de dissociation

La valeur ionique d'une solution est représentée par son degré de dissociation. Ce degré de dissociation est égal au quotient du nombre des molécules grammes dissociées dans un litre de solution par le nombre total des molécules-grammes dissociées et non dissociées existant dans ce même volume.

$$\alpha = \frac{[\text{molécules dissociées}]}{[\text{molécules dissociées} + \text{molécules intactes}]}$$

Variation de la dissociation avec le degré de dilution

Nous avons fait remarquer précédemment que dans l'équation qui caractérise l'état de dissociation d'une solution

$$\frac{[\text{cathions}] \times [\text{anions}]}{[\text{molécules intactes}]} = K$$

la constante K dépend uniquement de la température et de la nature chimique de l'électrolyte.

Pour une température fixe et un certain électrolyte, K garde toujours la même valeur quelle que soit la dilution.

Voyons ce que devient le degré de dissociation lorsque la dilution varie.

Prenons toujours comme exemple le cas d'une solution d'acide chlorhydrique et pour mieux faire comprendre les faits, donnons une valeur arbitraire à chacune des concentrations moléculaires (en faisant naturellement égales les deux concentrations en ions H et Cl)

Soit :

$$[H] = 10$$

$$[Cl] = 10$$

$$[HCl] = 1000$$

On a donc :

$$\frac{10 \times 10}{1.000} = K = 0,1$$

et le degré de dissociation de la solution est :

$$\alpha_1 = \frac{10}{1010} = 0,0099$$

Si nous diluons cette solution, la concentration des molécules intactes diminue.

Supposons qu'elle devienne égale à 250.

K étant invariable, il faut par conséquent, que les concentrations en cations et anions prennent chacune une valeur de 5.

En effet :

$$\frac{5 \times 5}{250} = K = 0,1$$

Mais le degré de dissociation n'est plus le même :

$$\alpha_2 = \frac{5}{255} = 0,0196$$

Sa valeur a presque doublé.

En diluant de nouveau la solution on trouverait un degré de dissociation encore plus grand, et ainsi de suite.

L'ionisation augmente donc progressivement avec le degré de dilution.

On peut démontrer mathématiquement, que lorsqu'on dilue de plus en plus une solution d'électrolyte, il arrive toujours un moment où toutes les molécules de cet électrolyte sont dissociées en ions, c'est-à-dire où l'ionisation est totale.

On démontre de même que lorsqu'on augmente graduellement la concentration d'une solution il arrive un moment où le degré de dissociation devient presque nul. Les nouvelles molécules d'électrolytes que l'on ajoute alors ne se dissocient plus que très faiblement et les concentrations en ions n'augmentent pour ainsi dire plus.

Les acides et les bases dans la théorie des ions

On sait que les acides ont une propriété commune : ils contiennent tous dans leur molécule, au moins un atome d'hydrogène.

On sait également que la force d'un acide est proportionnelle au nombre d'atomes d'hydrogène (à fonction acide) qu'il contient.

C'est ainsi, que si nous voulons neutraliser par la soude, une solution d'acide chlorhydrique (HCl) et une solution d'acide sulfurique (SO_4H^2) contenant toutes deux un même nombre de molécules d'acide par litre, il faudra pour obtenir le virage de l'indicateur c'est-à-dire le terme de la saturation, verser dans la solution sulfurique un volume de liqueur alcaline double de celui que la solution chlorhydrique demande pour être neutralisée. L'acide sulfurique, acide bibasique, a donc une valeur acide double de celle de l'acide chlorhydrique, acide monobasique.

D'après cela on pourrait croire que tous les acides monobasiques ont exactement la même valeur acide pour un même degré de dilution et qu'il en est de même pour les autres acides bibasiques, tribasiques, etc.

Cela est vrai au point de vue chimique (Titrimétrie).

De fait, des solutions acides, contenant par litre un même poids d'hydrogène (à fonction acide) sont toutes neutralisées par un égal volume d'une solution alcaline.

Ainsi, les solutions normales (N) d'acides monobasiques, bibasiques ou tribasiques, qui par définition contiennent res-

pectivement une molécule-gramme, une demi-molécule gramme et un tiers de molécule-gramme d'acide par litre, c'est-à-dire dans tous les cas un gramme d'hydrogène acide par litre, demandent pour leur saturation un même nombre de centimètres cubes de soude.

Cependant il est mainfeste qu'entre les différents acides d'une même catégorie (acides monobasiques, acides bibasiques, acides tribasiques) et pour des dilutions semblables, il existe très souvent des différences notables en ce qui concerne leur acidité effective : une solution N d'acide chlorhydrique (HCl) possède une saveur acide beaucoup plus marquée qu'une solution N d'acide acétique ($\text{CH}^3 \text{COOH}$); elle dissout les métaux beaucoup plus rapidement; elle a un pouvoir catalytique beaucoup plus grand (dans l'hydrolyse du saccharose par exemple.)

Et pourtant ces deux solutions possèdent la même acidité titrable.

Tout ce que nous venons de dire pour les acides, est également vrai pour les bases, à cette différence près que la valeur alcaline de celles-ci dépend non pas de leur richesse en atomes H, mais en oxydyles OH.

Mais, pour les bases comme pour les acides, on peut noter des discordances absolument semblables à celles que nous venons de signaler.

Ainsi deux solutions équimoléculaires de soude (NaOH) et d'ammoniaque (NH^4OH) sont loin de présenter des alcalinités en tous points comparables.

Ne pouvant expliquer ces faits les anciens auteurs avaient donc divisé empiriquement les acides en « acides forts » et « acides faibles » et les bases en « bases fortes » et « bases faibles ». Depuis, la théorie des ions a ajouté à nos connaissances la notion de dissociation électrolytique et celles d'acidité et alcalinité ioniques, qui en dérivent, et grâce à elles nous sommes maintenant en mesure de comprendre le mécanisme de tels phénomènes.

Nous avons vu précédemment que la conductibilité électrique d'une solution est proportionnelle au nombre d'ions libres qu'elle contient. Par conséquent la mesure de la conductibilité d'une solution, c'est-à-dire de sa résistance, doit nous fournir une indication sur son degré d'ionisation.

Cette mesure peut être effectuée par des déterminations électrométriques simples.

Or, si l'on recherche les résistances respectives de solutions, N par exemple, d'acides très divers (contenant toutes par définition un gramme d'hydrogène acide par litre) on constate de grosses différences entre les chiffres obtenus, bien que pour chaque solution on se soit toujours placé dans des conditions identiques.

C'est ainsi qu'une solution N d'acide acétique oppose au passage du courant une résistance près de deux cents fois supérieure à celle que présente dans les mêmes conditions, une solution N d'acide chlorhydrique.

La dissociation ionique de l'acide acétique (acide faible) est donc beaucoup moins complète que celle de l'acide chlorhydrique (acide fort). Ce cas n'est pas particulier: l'étude de la conductibilité des solutions d'acides, montre que tous les acides faibles dissous dans l'eau s'ionisent très peu comparativement aux acides forts.

Il en est de même pour les bases : les solutions de bases faibles sont très peu ionisées comparativement à celles des bases fortes. Il est donc évident, que suivant leur richesse en ions H ou OH les solutions présentent des degrés variables d'une acidité ou d'une alcalinité particulière que les dosages par titration ne nous permettent pas de mesurer.

On appelle acidité ionique l'acidité que confèrent à une solution les ions H qu'elle contient.

De même l'alcalinité ionique d'une solution est celle qui est due à la présence des ions OH.

Comment peut-on apprécier cette acidité et cette alcalinité?

C'est ce que nous allons essayer de montrer maintenant.

Dissociation électrolytique de l'eau

L'eau pure (bidistillée) offre une grande résistance au passage du courant électrique. Sa conductibilité, bien que très faible n'est cependant pas nulle. Quelques-unes de ses molécules sont donc dissociées en ions H et OH. Il est par conséquent possible de lui appliquer la formule générale de dissociation :

$$\frac{[\overset{+}{\text{H}}] \times [\overset{-}{\text{OH}}]}{[\text{H}^2\text{O}]} = K$$

Dans ce cas particulier la dilution ne joue aucun rôle puisque la substance dissoute et le dissolvant ne font qu'un. D'autre part l'ionisation étant minime les concentrations $[\text{H}]$ et $[\text{OH}]$ sont très petites à côté de $[\text{H}^2\text{O}]$ qui est considérable. Le numérateur de la fraction est infinitésimal comparativement au dénominateur. Une légère variation du numérateur, non compensée par une variation semblable du dénominateur ne changera donc pas sensiblement la valeur du rapport. On peut par suite considérer le dénominateur $[\text{H}^2\text{O}]$ comme invariable et écrire :

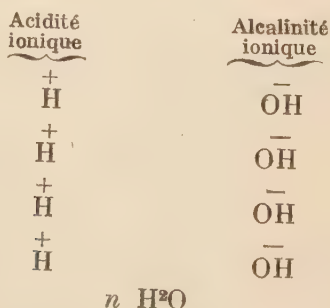
$$[\overset{+}{\text{H}}] \times [\overset{-}{\text{OH}}] = K_0$$

Autrement dit, dans l'eau, le produit des concentrations $[\overset{+}{\text{H}}]$ et $[\overset{-}{\text{OH}}]$ est toujours égal à un nombre invariable.

L'eau absolument pure contient normalement autant d'ions H que d'ions OH; son acidité ionique est exactement saturée par son alcalinité ionique. Il est aisé de comprendre que la neutralité du milieu dépend uniquement de cet état d'équilibre particulier.

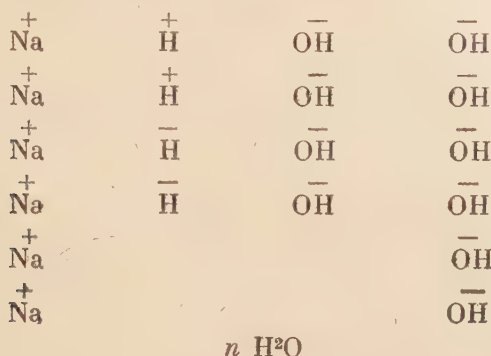
Voyons comment peuvent varier cette acidité et cette alcalinité ioniques qui à l'état de neutralité se compensent.

Soit un certain volume d'eau. Pour fixer les idées supposons qu'il contienne n molécules H^2O intactes et 4 molécules (1) dissociées en ions H et OH. Cet état peut être grossièrement schématisé de la façon suivante :

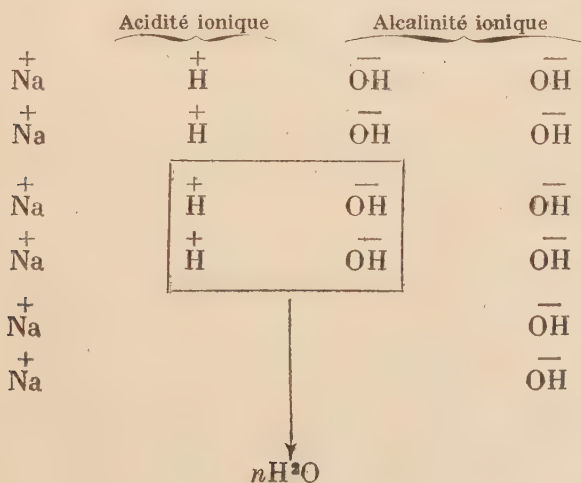


1. Ce chiffre est absolument arbitraire et ne correspond nullement à la réalité des faits.

Préparons une solution de soude suffisamment étendue pour que les molécules y soient toutes dissociées en ions Na et OH et versons en quelques gouttes dans l'eau. Admettons que nous ajoutions 6 ions Na et 6 ions OH.



Les ions OH ajoutés augmentent la concentration des ions OH dans l'eau. Mais le produit $[\text{H}] \times [\text{OH}]$ doit rester constant. Pour cela il faut donc que la concentration en ions H diminue. Ce résultat est obtenu par la recombinaison de quelques ions H (deux dans le cas envisagé) avec un même nombre d'ions OH.



L'équilibre :

$$[\overset{+}{\text{H}}] \times [\overline{\text{OH}}] = K_0$$

est rétabli mais le nombre des ions OH est passé de 4 à 8 L'alca-

linité ionique de la solution a donc doublé tandis que son acidité ionique a diminué de moitié.

La réaction du milieu est maintenant alcaline.

Un raisonnement tout à fait semblable nous montrerait comment l'acidité ionique peut augmenter lorsqu'on ajoute à l'eau des ions acides H^+ .

On conçoit donc que la concentration en ions H d'une solution peut représenter la réaction de celle-ci aussi bien si elle est acide que si elle est alcaline.

Remarquons d'ailleurs que la concentration en ions OH peut indiquer de même la réaction d'un milieu. Mais depuis les travaux de Soërsen il est habituel de déterminer le degré d'acidité ou d'alcalinité ionique d'une solution par la valeur de sa concentration en ions H (par abréviation Ch).

Quelle est la valeur de Ch dans l'eau pure, c'est-à-dire dans une solution neutre?

Cette valeur a pu être obtenue expérimentalement par diverses méthodes, notamment par la méthode électrométrique dont nous donnerons plus loin le principe.

A 18° on a trouvé :

$$\text{Ch} = \frac{1}{10.000.000} = 0,000.000.1$$

Ce qui peut s'exprimer encore :

$$\text{Ch} = 10^{-7} \quad (1)$$

Mais dans le cas de l'eau pure $\text{Ch} = \text{Coh}$ (2).

On a donc :

$$\text{Coh} = 10^{-7}$$

Ceci nous permet de déterminer une fois pour toutes la valeur de K_0

$$10^{-7} \times 10^{-7} = K_0 = 10^{-14} \quad (3)$$

1. Rappelons en effet qu'une fraction $\frac{1}{10^n}$ peut être représentée soit par un nombre décimal 0,..... où le chiffre 1 occupe la $n^{\text{ème}}$ place après la virgule, soit par la notation 10^{-n} (10 puissance moins n).

2. Coh = concentration en ions oh.

3. En réalité la valeur de Ch et Coh de l'eau pure est un peu plus faible que celle que nous donnons. C'est exactement $\text{Ch} = \text{Coh} = \frac{0,85}{10.000.000}$

Ce qui fait $\text{Ch} = \text{Coh} = 10^{-7,07}$.

Par suite la valeur précise de K_0 est

$$10^{-7,07} \times 10^{-7,07} = K_0 = 10^{-14,14}$$

Concentrations en ions H des solutions

La connaissance de la valeur K_0 a pour conséquence de nous faire voir les limites éloignées entre lesquelles Ch peut varier.

Soit en effet une solution N en ions H c'est-à-dire contenant un ion-gramme H par litre.

Sa concentration en ions H est de 1

$$\text{Ch} = 1 \text{ ou encore } \text{Ch} = 10^0$$

Soit d'autre part une solution N en ions OH c'est-à-dire contenant un ion-gramme OH par litre.

Sa concentration en ions OH est de 1 et sa concentration en ions H est de 10^{-14} car il faut évidemment que K_0 conserve sa valeur invariable ($1 \times 10^{-14} = 10^{-14}$)

$$\text{Ch} = \frac{1}{100.000.000.000.000} \text{ ou encore } \text{Ch} = 10^{-14}$$

Entre ces deux positions Ch est donc susceptible de varier en prenant des valeurs intermédiaires très nombreuses.

$$\text{Ch} = 1$$

$$\text{Soit } \text{Ch} = 10^0$$

$$\text{Ch} = \frac{1}{10}$$

$$\text{— } \text{Ch} = 10^{-1}$$

$$\text{Ch} = \frac{1}{100}$$

$$\text{— } \text{Ch} = 10^{-2}$$

Acidité ↑

..... :

$$\text{Ch} = \frac{1}{10.000.000}$$

$$\text{— } \text{Ch} = 10^{-7}$$

Neutralité

.....

$$\text{Ch} = \frac{1}{1.000.000.000.000}$$

$$\text{— } \text{Ch} = 10^{-12}$$

$$\text{Ch} = \frac{1}{10.000.000.000.000}$$

$$\text{— } \text{Ch} = 10^{-13}$$

$$\text{Ch} = \frac{1}{100.000.000.000.000}$$

$$\text{— } \text{Ch} = 10^{-14}$$

Alcalinité ↓

Entre une de ces valeurs Ch et la suivante il existe de même un grand nombre de positions intermédiaires. Par exemple entre Ch 10^{-7} et Ch 10^{-23} on a :

$$\text{Ch} = \frac{1}{100} \left(= \frac{10}{1000} \right) \text{ soit } \text{Ch} = 10^{-2}$$

$$\text{Ch} = \frac{9}{1000} \quad \text{— } \text{Ch} = 9 \times 10^{-3}$$

$$\text{Ch} = \frac{8}{1000} \quad \text{— } \text{Ch} = 8 \times 10^{-3}$$

.

$$\text{Ch} = \frac{2}{1000} \quad \text{— } \text{Ch} = 2 \times 10^{-3}$$

$$\text{Ch} = \frac{1}{1000} \quad \text{— } \text{Ch} = 1 \times 10^{-3} (= 10^{-3})$$

On voit donc avec quelle précision une mesure exacte de Ch peut indiquer la réaction ionique d'une solution.

Remarquons qu'il est pratiquement impossible d'obtenir des Ch supérieurs à 1 ou inférieurs à 10^{-14} , car il arrive un moment où l'addition de nouvelles molécules acides ou alcalines n'est plus suivie de leur dissociation. Pour les solutions d'acides ou de bases fortes ce moment coïncide à peu près avec leur normalité en ions H et OH (c.-à.-d. Ch 1 et Ch 10^{-14}).

Le symbole Ph

La notation Ch présente le gros inconvénient de nécessiter souvent l'emploi de fractions infinitésimales telles que $\frac{1}{10.000.000.000}$ ou de produits complexes tels que 7×10^{-11} .

On comprend facilement que l'on ait cherché à lui substituer un mode de représentation plus simple.

C'est dans ce but que Soërensen proposa la notation Ph (puissance d'hydrogène).

Cette nomenclature beaucoup plus commode est partout adoptée maintenant.

Qu'est-ce qu'un Ph? Des exemples particulièrement simples nous permettront de comprendre la signification que l'on attribue à ce terme.

Soit une solution ayant un Ch de valeur 10^{-6}

$$\text{Ch} = 10^{-6}$$

Le Ph correspondant est égal à la valeur absolue de la puissance négative — 6.

Le Ph de la solution est par suite 6

$$\text{Ph} = 6$$

Si nous avons affaire à une solution de Ch 10^{-11} nous aurions de même

$$\text{Ph} = 11$$

Il s'ensuit qu'au point de vue mathématique le *Ph* équivaut au logarithme de l'inverse de la concentration en ions H. Cette définition générale permet de calculer le Ph correspondant à un Ch quelconque (même lorsque la valeur de Ch est donnée par un produit complexe).

Soit par exemple

$$\text{Ch} = 2 \times 10^{-3} = \frac{2}{1.000}$$

L'inverse de Ch est :

$$\frac{1}{\text{Ch}} = \frac{1.000}{2} = 500$$

$$\text{Ph} = \log 500$$

Les tables de logarithmes nous donnent :

$$\log 500 = 2,699$$

En arrondissant à la deuxième décimale on a donc :

$$\text{Ph} = 2,70$$

Il s'ensuit par conséquent que la neutralité (Ch = 10^{-7}) correspond à un Ph de 7 ⁽¹⁾ que la normalité en ions H est caractérisée par un Ph de 0 (en effet logarithme 1 = 0) et la normalité en ions OH par un Ph de 14. Et ceci nous permet de faire la remarque suivante très importante: le *Ph* varie en sens inverse du *Ch*. Lorsqu'une solution s'acidifie, son Ch augmente et son Ph diminue. Lorsqu'elle s'alcalinise son Ch diminue et son Ph augmente.

Ch > 10^{-7}	Ph < 7 → Acidité
Ch = 10^{-7}	Ph = 7 → Neutralité
Ch < 10^{-7}	Ph > 7 → Alcalinité

De plus il convient de remarquer qu'une variation de Ph d'une unité (Ph 2 à Ph 3) correspond à une variation (inverse) de Ch,

1. Plus exactement Ph, = 7,07.

dix fois plus grande ($\text{Ch } \frac{1}{100}$ à $\text{Ch } \frac{1}{1.000}$)

Lorsque la valeur d'un Ph diminue ou augmente de 0,3 le Ch, c'est-à-dire l'acidité ionique, devient le double ou la moitié de ce qu'elle était précédemment.

Détermination du Ph par la méthode électrométrique

Cette méthode repose sur le principe des piles de concentration.

Lorsqu'on plonge une électrode de platine, recouverte de noir de platine et saturée d'hydrogène (électrode à hydrogène) dans une solution aqueuse quelconque, il se produit entre cette électrode (très riche en ions H) et la solution (moins riche en ions H) une chute de potentiel. Celle-ci est proportionnelle à la concentration des ions contenus dans la solution.

Supposons deux éléments de ce genre dans lesquels les électrodes à hydrogène seront exactement semblables, mais baigneront respectivement dans des solutions de concentrations différentes en ions H.

Désignons par Ch_1 et Ch_2 ces concentrations; par e_1 et e_2 les forces électromotrices des deux éléments.

Faisons communiquer par un tube de verre les vases contenant les solutions et relions les électrodes par un fil conducteur.

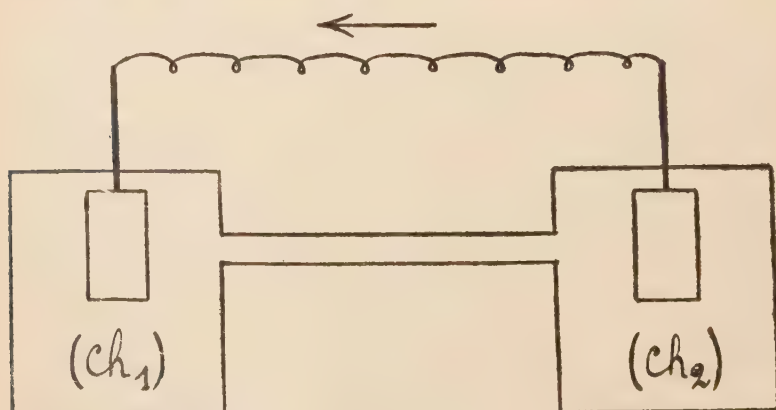


Fig. 1

Celui-ci est alors parcouru par un courant électrique qui ne cessera que lorsque les deux solutions auront la même concentration ionique.

La force électro-motrice (E) de ce courant est égale à la somme algébrique des chutes de potentiel.

Si Ch_1 est plus grand que Ch_2 , e_1 est plus grand que e_2 et la force électro-motrice résultante E est :

$$E \text{ volts} = + e_1 - e_2$$

Cette force électromotrice dépend de la température et des concentrations Ch_1 et Ch_2 . Sa valeur est donnée en fonction de ces facteurs par la formule générale de Nernst, applicable à toutes les piles de concentration.

$$E \text{ volts} = 0,000.198.37 \times T \times \log \frac{Ch_1}{Ch_2}$$

dans laquelle :

T = température absolue (c.-à.-d. $273^\circ + t^\circ$)

Il s'ensuit que si l'on possède une solution de Ch connu et invariable (p. exemple $Ch_1 = n$) il est possible de déterminer la concentration en ions H (Ch_2) d'une solution quelconque, par une simple mesure potentiométrique de E. Connaissant E, T et Ch_1 l'équation précédente donne en effet Ch_2 . Avec une solution étalon normale en ions H ($Ch_1 = 1$) la formule de Nernst peut même donner directement le Ph du liquide examiné.

$$E \text{ volts} = 0,000.198.37 \times T \times \log \frac{1}{Ch}$$

c'est-à-dire :

$$E \text{ volts} = 0,000.198.37 \times T \times Ph$$

D'où :

$$Ph = \frac{E \text{ volts}}{0,000.198.37 \times T}$$

Mais un élément constitué avec une solution normale en ions H constituerait un mauvais étalon. Sa valeur potentielle ne resterait pas absolument constante. On a donc préféré l'emploi d'un élément stable et de préparation facile.

Celui que l'on utilise ordinairement est l'électrode au calomel de Coggeshall (1). Sa force électromotrice a été mesurée une fois

1. Les différents procédés de préparation de cette électrode sont indiqués dans les ouvrages techniques concernant la méthode électromotrique.

Michaellis (104) Vincent (130) Kling et Lassieur (71) H. Labbé (76).

pour toutes. Elle est différente de celle que présenterait un élément préparé avec une solution normale en ions H. Mais la différence de potentiel (E_0) existant entre ces deux éléments peut être calculée. Si nous la retranchons de la force électromotrice résultante tout se passe comme si l'on utilisait une électrode normale.

Le Ph est donc donné par la formule :

$$\text{Ph} = \frac{E - E_0}{0,00019837 \times T}$$

La valeur E_0 , qui varie avec la température est donnée par des tableaux que l'on trouve dans tous les ouvrages techniques.

Voyons comment on détermine E .

Le liquide contenu dans l'élément au calomel (KCl saturé, N ou $\frac{N}{10}$) et la solution à essayer contenue dans l'élément à électrode d'hydrogène sont mis en communication par une solution de liaison (KCl saturé, N ou $\frac{N}{10}$) ainsi que l'indique le schéma ci-dessous.

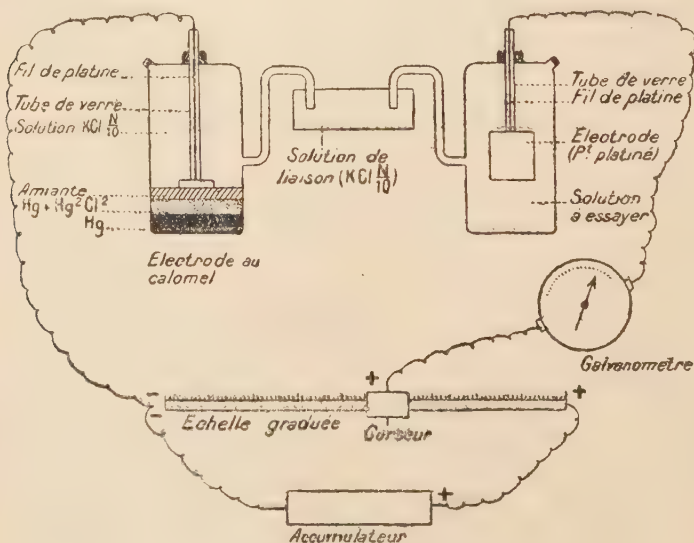


Figure 2.

Si l'on ferme le circuit, le fil réunissant les deux électrodes est parcouru par le courant dont on veut justement mesurer la force électromotrice (E). On effectue cette mesure par la méthode

d'opposition de Poggendorf. Le courant de notre pile à concentration parcourt le fil qui joint les électrodes en allant de l'électrode à hydrogène à l'électrode au calomel. On lui oppose donc un courant de sens inverse dont on augmente progressivement la force électromotrice en faisant varier le curseur d'une résistance étalonnée. Pour une certaine position de ce curseur on constate (au moyen d'un galvanomètre) qu'il ne passe plus de courant dans le circuit. A ce moment les forces électromotrices des deux courants sont égales. Celle que nous avons introduite peut être exactement mesurée; on connaît en effet son intensité et sa résistance. La formule de la loi d'Ohm ($E = I \cdot R$) fournit sa valeur.

Cette méthode électrométrique est très précise surtout lorsqu'on a soin d'opérer à température constante. Telle que nous venons de la décrire elle ne peut être employée lorsque les solutions à examiner contiennent des corps réductibles par l'hydrogène en présence du noir de platine, mais cette difficulté peut être aisément tournée en utilisant des électrodes spéciales. C'est ainsi que les électrodes à quinhedrone de Einar Billmann et de Michaelis, celles de Sanié et de Veyrin permettent de faire des mesures très exactes de l'acidité ionique du plasma sanguin et des différents liquides biologiques.

Acidité réelle. Acidité potentielle

Nous avons vu précédemment dans quel rapport étroit l'acidité ionique dépend du degré de dilution de celle-ci. Cette connaissance va nous permettre de comprendre le mécanisme des réactions produites dans un dosage titrimétrique.

Prenons un certain volume de solution $\frac{N}{10}$ d'acide acétique.

Le degré de dissociation d'une telle solution est assez faible ($\alpha = 0,0136$ et l'acidité ionique peu marquée ($\text{Ph} = 2,86$)).

Titrons l'acidité de cette solution par la méthode volumétrique ordinaire.

Nous lui ajoutons donc un indicateur (phénolphthaléine, par exemple) puis peu à peu une solution titrée de soude jusqu'au virage de l'indicateur.

La première goutte de soude apporte dans la liqueur des ions Na^+ et OH^- . La concentration des ions OH^- augmente. Il s'ensuit que celle des ions H^+ diminue (le produit $[\text{H}^+] \times [\text{OH}^-]$ reste en effet toujours égal à 10^{-14}). L'équilibre est rétabli par le fait qu'un certain nombre d'ions H^+ et OH^- se recombinent en formant des molécules H_2O . Par suite le volume aqueux de la solution augmente et le degré de dissociation devient plus grand ($\alpha > 0,0136$).

Il en résulte la dissociation de molécules $\text{CH}_3\text{—COOH}$ jusque là intactes.

La deuxième goutte de soude apporte de nouveaux ions OH^- qui déterminent de même la dissociation d'autres molécules $\text{CH}_3\text{—COOH}$ et ainsi de suite. L'ionisation de l'acide acétique devient de plus en plus complète tandis que la réaction du milieu se rapproche peu à peu de la neutralité. Il arrive finalement que toutes les molécules $\text{CH}_3\text{—COOH}$ sont dissociées.

A partir de ce moment l'alcalinisation devient plus efficace et la neutralité correspondant au virage de l'indicateur est rapidement obtenue.

La soude employée mesure donc tout autre chose que l'acidité ionique existante, avant le début du dosage. Elle mesure (en poids) les molécules acides, après avoir rendu totale leur dissociation.

La théorie des ions nous permet en conséquence d'admettre que seuls les ions H^+ sont effectivement acides, tandis que les molécules d'acides, non dissociées sont simplement en puissance de devenir acides par leur ionisation.

Les dosages par titration ne peuvent nous renseigner que sur l'*acidité potentielle* d'une liqueur; les mesures de Ph (ou Ch) nous indiquent au contraire l'*acidité réelle* de cette liqueur.

On comprend tout l'intérêt que présente pour le biologiste la mesure de cette acidité réelle puisqu'elle seule lui permet de connaître la réaction exacte d'un liquide organique, tel que le sang ou l'urine, à un instant donné.

Solutions tampons

Certaines solutions possèdent la propriété remarquable de ne subir que de très faibles variations de Ph lorsqu'on les dilue et même lorsqu'on les additionne d'un acide ou d'une base.

De semblables solutions portent le nom imagé de « solutions tampons » dû à Fernbach et Hubert (43).

C'est ainsi que les liqueurs contenant un acide faible partiellement neutralisé par une base forte présentent la propriété tampon.

C'est encore au moyen de l'application de la loi d'action de masse aux ions et aux molécules dont ils dérivent que l'on peut expliquer cette aptitude particulière.

Prenons comme exemple une solution $\frac{N}{100}$ d'acide acétique et examinons tout d'abord les effets produits par l'addition d'une solution équimoléculaire d'acétate de soude.

Comme la plupart des sels métalliques, l'acétate de soude est totalement dissocié à ce degré de dilution. Nous ajoutons donc ainsi une grande quantité d'ions acétiques $\text{CH}^3 - \text{COO}^-$.

Ceux-ci augmentent fortement la concentration des ions acétiques de la solution acide. Pour que la valeur de la constante de dissociation ne change pas il faut que $[\text{H}^+]$ (c'est-à-dire H^+) diminue et que la concentration de l'acide non dissocié $[\text{CH}^3 - \text{COOH}]$ augmente.

$$\frac{[\text{CH}^3 - \text{COO}^-] \times [\text{H}^+]}{[\text{CH}^3 - \text{COOH}]} = K \quad (1).$$

Ce résultat est obtenu par la recombinaison d'un certain nombre d'ions H^+ et CH^3COO^- .

Notre solution d'acide acétique qui présentait auparavant un Ph de 3,36 possède maintenant un Ph supérieur à 4.

L'addition du sel alcalin a diminué dans une proportion notable l'ionisation de l'acide acétique.

Si l'on ajoutait à nouveau de l'acétate de soude, la dissociation de l'acide acétique deviendrait encore plus faible et le Ph plus élevé. La teneur en ions H^+ de la liqueur dépend donc de la quantité d'acétate de soude ajoutée, ou plus exactement du rapport :

$$\frac{[\text{acide acétique}]}{[\text{acétate de soude}]} \text{ c'est-à-dire } \frac{[\text{acide}]}{[\text{sel}]}$$

L'équation (1) montre d'ailleurs cette relation. Elle donne :

$$[\text{H}^+] = K \times \frac{[\text{CH}^3 - \text{COOH}]}{[\text{CH}^3 - \text{COO}^-]}$$

Or le dénominateur $[\text{CH}^3 - \text{COO}^-]$ est presque uniquement

constitué par des ions provenant de la dissociation de l'acétate de soude. Le degré de dissociation d'une solution $\frac{N}{100}$ d'acide acétique est en effet $\frac{1}{10.000}$ tandis que celui de l'acétate de soude est voisin de 1. On peut donc écrire avec une approximation très suffisante :

$$[H] = K \times \frac{[CH^3 - COOH]}{[CH^3 - COONa]} = K \times \frac{[Acide]}{[sel]} \quad (2)$$

Cette formule peut être appliquée à tous les mélanges tampons, acide faible — sel de base forte de cet acide, lorsque le sel est totalement dissocier.

Action de H²O.— Si l'on dilue modérément notre solution tampon, l'ionisation de l'acide acétique augmente, mais très légèrement. Les concentrations $[CH^3 - COOH]$ et $[CH^3 - COONa]$ restent donc à peu de chose près dans le même rapport que précédemment. Il en résulte que l'acidité ionique ne varie pas sensiblement.

Actions des bases.— Versons un peu de soude dans notre solution acétique d'acétate. Une partie des ions OH ajoutés disparaissent par combinaison avec un certain nombre d'ions H (afin que le produit ionique $[H] \times [OH]$ conserve la valeur 10^{-14}).

La concentration en ions H, c'est-à-dire $[H]$ diminue.

L'équilibre de dissociation de l'acide acétique représenté par l'équation (1) est donc momentanément rompu. Mais l'effet tampon se produit aussitôt et rétablit cet équilibre par l'ionisation de nouvelles molécules $CH^3 - COOH$.

$[H]$ et $[CH^3 - COO]$ augmentent légèrement, tandis que $[CH^3 - COOH]$ diminue. Il s'ensuit que la valeur Ch de la solution n'a pour ainsi dire pas varié.

Action des Acides. — Au lieu d'ajouter une base, versons dans notre milieu tampon un acide tel que l'acide chlorhydrique.

La concentration des ions H augmente. L'effet tampon rétablit l'équilibre comme dans le cas précédent mais par un mécanisme inverse : la dissociation de l'acide acétique devient plus faible. $[CH^3 - COOH]$ augmente, tandis que $[H]$ et $[CH^3 - COO]$ diminuent.

Parmi les systèmes tampons de ce genre, un des plus efficaces est constitué par le mélange de phosphates mono et bimétalliques, dans lequel les phosphates monométalliques jouent le rôle d'acides faibles vis-à-vis des phosphates bimétalliques.

Les mélanges d'acides faibles et de leurs sels de base forte ne sont pas seuls à posséder des propriétés tampons. On obtient encore des solutions tampons par dissolution d'une base faible, en présence d'un de ses sels d'acide fort, ou d'un acide aminé (substance amphotère) en présence d'un acide fort ou d'une base forte.

Grâce à de telles solutions, il a été possible d'établir une série de mélanges stables, correspondant à la gamme des Ph compris entre Ph 1 et Ph 13, c'est-à-dire à la zone pratique d'acidité ou d'alcalinité. Michaelis, Soërensén, Clark et Lubs ont donné les formules d'échelles étalons de ce genre.

Ainsi que nous allons le voir ces échelles étalons ont permis l'emploi d'une méthode colorimétrique pour la mesure du Ph.

Détermination du Ph par la mesure colométrique

Lorsqu'on fait varier méthodiquement la réaction d'un milieu contenant un indicateur bicolore, on peut constater par la méthode électrométrique, que le virage s'effectue toujours entre deux valeurs Ph nettement déterminées pour cet indicateur.

C'est ainsi que le méthylorange présente une zone de virage comprise entre Ph 3,1 (jaune : 1^{re} teinte) et Ph 4,4 (rouge : 2^{me} teinte).

Si l'on diminue progressivement l'acidité ionique d'une solution contenant quelques gouttes de cet indicateur, la coloration jaune (1^{re} teinte) qu'il possède en milieu franchement acide ne varie pas sensiblement tant que l'on n'a pas atteint Ph 3,1.

Par contre au niveau de la zone de virage (Ph 3,1-Ph 4,4) la solution présente une succession de nuances correspondant à la gamme des couleurs comprises entre le jauné et le rouge. Au-dessus de Ph 4,4 la coloration rouge n'est plus guère influencée par les changements de réaction du milieu.

On conçoit donc que dans la zone de virage mais seulement dans cette « zone sensible » chaque nuance correspond à un certain Ph (').

1. Ces nuances ne dépendent nullement de la nature chimique des électrolytes, mais seulement des concentrations en ions H et OH.

Ce rapport direct peut être connu par l'emploi des échelles étalons dont nous avons parlé précédemment.

Soit en effet une série de tubes contenant un même volume de différentes solutions étalons possédant des Ph croissant de 0,1 en 0,1 entre Ph 3,1 et Ph 4,4.

Ajoutons à chaque tube un même nombre de gouttes de méthylorange. Nous obtenons ainsi une échelle colorée de 14 tubes dont chacun présente une coloration propre répondant à un Ph connu. Il nous sera par suite très facile de mesurer par comparaison avec ces témoins l'acidité ionique des solutions incolores possédant un Ph compris dans cette zone.

Il suffira de verser dans un tube identique à ceux de notre échelle un même volume du milieu à essayer et un même nombre de gouttes d'indicateur. L'acidité ionique du milieu sera donnée par le Ph du mélange tampon caractérisé par un teinte identique.

Il existe de très nombreux indicateurs bicolores; leurs zones de virage empiètent les unes sur les autres en couvrant tout l'intervalle compris entre Ph 0,1 et Ph 14. Il est donc possible d'appliquer la méthode colorimétrique à la mesure du Ph d'une solution quelconque, pourvu que l'on ait à sa disposition une échelle étalon complète et une série d'indicateurs dont les zones sensibles se fassent suite.

On a naturellement intérêt à employer des indicateurs pouvant être facilement obtenus à l'état de pureté et offrant une modification de couleur très notable pour une variation aussi petite que possible dans la concentration en ions H. Clark et Lubs en ont sélectionné quelques-uns qui répondent à ces desiderata et permettent de déterminer toutes les valeurs Ph de 1,2 à 9,6.

Ils suffisent amplement pour la mesure des réactions des liquides biologiques. Pour cet emploi ils présentent notamment l'avantage de ne subir qu'une variation de teinte très faible au contact des protéines.

Voici la gamme de ces indicateurs.

	1 ^{re} Teinte	Ph.	2 ^{me} Teinte	Ph
Bleu de Thymol.....	rouge	1,2	jaune	2,8
Bleu de Bromophénol.....	jaune	3,0	bleu	4,6
Rouge de Méthyle.....	rouge	4,4	jaune	6,0
Bromocrésol pourpre.....	jaune	5,2	pourpre	6,8
Bleu de Bromothymol.....	id.	6,0	bleu	7,6
Rouge de Phénol.....	id.	6,8	rouge	8,4
Rouge de Crésol.....	id.	7,2	rouge violet	8,8
Bleu de Thymol (2 ^{me} virage)....	id.	8,0	bleu	9,6

La méthode colorimétrique de détermination du Ph peut être très précise, mais elle nécessite de nombreuses précautions.

Sa valeur dépend particulièrement de l'exactitude avec laquelle est fait l'étalonnage des solutions-tampons. Il convient de préparer celles-ci avec des substances chimiques absolument pures et de l'eau bidistillée parfaitement neutre.

Si l'on attend une grande précision des mesures faites il est alors tout à fait nécessaire de contrôler par la méthode électrométrique le Ph des solutions mères servant à la préparation des mélanges tampons. De plus l'indicateur doit être neutre et exactement à la même dilution dans le liquide à essayer et dans les solutions étalons. La verrerie dont on se sert doit être elle-même aussi neutre que possible; les tubes incolores et d'un diamètre identique.

Il y a enfin avantage à opérer à une température constante voisine de 20°.

Nous indiquerons plus loin, lorsque nous exposerons la méthode que nous avons employée pour la mesure du Ph sanguin comment il est possible de corriger l'erreur initiale due à la coloration des liquides biologiques.

CHAPITRE III

LA RÉACTION IONIQUE DU SANG

Depuis longtemps, on sait que le sang présente une réaction légèrement alcaline. Par contre, ce n'est que depuis quelques années seulement, que l'on possède des renseignements sur le degré de cette alcalinité. De fait, son dosage exact n'a été rendu possible que par l'emploi des mesures de la concentration en ions hydrogène. Les très nombreuses méthodes par titration qui furent en effet proposées jusque là donnèrent entre elles des résultats si différents que l'on ne pût leur reconnaître une valeur réelle. C'est ainsi que suivant la technique adoptée, l'alcalinité du sang normal, exprimée en soude et rapportée au litre, pouvait varier de 2 à 15 grammes.

A. et L. Lumière et Barbier (94), après avoir essayé 500 matières colorantes montrèrent en 1901 qu'aucun de ces réactifs ne pouvait fournir des chiffres méritant confiance, lorsqu'on les utilisait dans les dosages hémoalcalimétriques. En 1903, Besançon et Labbé (10) constatèrent également que les dosages titrimétriques de l'alcalinité sanguine ne fournissaient aucun renseignement pratiquement utilisable. Guiart et Grimbert (48), puis plus récemment Clogne (20), prouvèrent de même l'insuffisance des méthodes employées dans ce but.

Tout au contraire, la mesure du Ph sanguin a toujours fourni chez les sujets normaux des résultats absolument concordants, aussi bien par le procédé électrométrique que par le procédé colorimétrique. Cette constance dans les chiffres obtenus est la meilleure preuve de la précision de cette méthode.

En conséquence, la mesure de la réaction ionique du sang est actuellement la méthode de choix. Elle seule, peut renseigner le biologiste d'une façon certaine, sur la valeur exacte de l'alcalinité sanguine.

Toutes les recherches effectuées jusqu'ici sur la réaction ionique

du sang normal, démontrent qu'elle ne varie qu'entre des limites très étroites.

Pour le sang veineux elle est en moyenne de Ph 7,35 et reste toujours comprise entre Ph 7,30 et Ph 7,40 (Bigwood) (11). Il semble même que chaque individu possède une marge de variation encore moins étendue. Le sang humain normal possède donc une réaction particulièrement stable, située dans la zone alcaline mais en un point très proche de la neutralité (Ph 7,07). Les mesures effectuées sur le sang des mammifères ont donné des chiffres plus ou moins différents suivant l'espèce envisagée, mais qui indiquent de même une constance remarquable de la réaction humorale, toujours au voisinage de la neutralité. Cette neutralité sanguine apparaît comme une des conditions essentielles de la vie.

On sait cependant que le torrent circulatoire charrie des substances à réaction acide ou alcaline, en quantités très variables suivant le moment considéré. (périodes de contraction musculaire, de digestion, de sécrétions glandulaires, etc.). Ces décharges acides ou alcalines seraient suffisantes à elles seules pour apporter des changements notables de réaction dans un liquide simple tel que l'eau pure.

Il faut donc que l'organisme possède un puissant mécanisme régulateur lui permettant de rétablir à tout instant la neutralité de son milieu intérieur.

Ce mode de régulation est complexe. Il a été l'objet de très nombreuses études durant ces dernières années. C'est principalement aux biologistes américains que nous devons la conception actuelle de son fonctionnement.

Nous allons essayer de la résumer. Elle nous aidera par la suite à mieux comprendre les déséquilibres acido-basiques que l'on peut rencontrer à l'état pathologique, notamment dans l'acidose diabétique.

Mécanismes régulateurs de la réaction ionique du sang.

Pour lutter contre les ruptures de l'équilibre acide-base qui tendent incessamment à se produire dans le milieu sanguin, l'organisme utilise des facteurs physico-chimiques et physiologiques.

Les facteurs physico-chimiques dépendent de la composition même du sang; ie plasma et les globules jouent l'un et l'autre un rôle actif dans cette stabilisation. Les facteurs physiologiques sont constitués par des phénomènes réflexes s'effectuant au niveau de différents organes, notamment le poumon, le rein et vraisemblablement le foie.

Peut-être existe-t-il encore, *in vivo*, d'autres processus de défense contre les variations de la réaction du sang, mais l'état actuel de nos connaissances ne permet pas de démontrer leur réalité.

Nous étudierons donc successivement :

1° Les mécanismes physico-chimiques de régulation fournis par le sang, c'est-à-dire *a)* le plasma; *b)* les globules.

2° Les mécanismes physiologiques de régulation fournis par : *a)* la fonction pulmonaire; *b)* la fonction rénale; *c)* la fonction hépatique.

1° Mécanismes physico-chimiques de la régulation

D'après la conception actuelle, le sang intervient seul dans le fonctionnement de ces mécanismes régulateurs.

Ainsi que nous allons le voir le sang effectue cet acte de neutralisation en ne faisant entrer en jeu que des phénomènes ioniques ou osmotiques.

ACTION TAMPON DU SANG

La cause essentielle de la régulation neutralisatrice du sang est due à l'action tampon fournie par les nombreux électrolytes que contient ce milieu complexe.

Nous avons vu plus haut, comment un système chimique, acide faible-sel de base forte de cet acide, est susceptible de conserver une réaction à peu près fixe lorsqu'on lui ajoute un acide ou une base. Le sang utilise un phénomène absolument semblable pour maintenir son équilibre acido-alcalin, mais au lieu de faire intervenir un système tampon unique, il met en jeu une série de systèmes tampons qui agissent de concert et se renforcent.

Parmi ceux-ci les plus importants sont les suivants :

Acide carbonique. — Bicarbonates.

Protéines (Ac. aminés). — Protéinates.

Phosphates monométalliques. — Phosphates bimétalliques.

Hémoglobine. — Hémoglobines.

Oxyhémoglobine. — Oxyhémoglobines.

Disons de suite, que ces différents systèmes sont loin de présenter le même intérêt et que l'effet tampon revient principalement aux bicarbonates du plasma et à l'hémoglobine des globules.

ACTION TAMPON DU PLASMA

L'action tampon du plasma peut être facilement mise en évidence : Versons dans un premier tube 8 centimètres cubes d'eau distillée neutre et 2 centimètres cubes de plasma; dans un deuxième 10 centimètres cubes d'eau distillée neutre. Ajoutons à chacun V gouttes d'une solution de rouge de phénol (v. la formule, p. 87). Le tube qui contient le plasma (légèrement alcalin) présente une coloration plus orangée que l'autre. Faisons tomber dans celui-ci quelques gouttes d'une solution $\frac{N}{100}$ de soude jusqu'à ce que les deux colorations soient identiques. En ajoutant alors aux deux tubes V gouttes d'une solution $\frac{N}{100}$ d'acide chlorhydrique, on constate que la teinte du premier ne change pour ainsi dire pas alors que celle du second devient franchement jaune. Si l'on ajoute au contraire V gouttes de soude (en solution $\frac{N}{100}$) l'indicateur vire au rouge dans l'eau distillée, tandis que la coloration reste sensiblement la même dans la solution de plasma.

Valeurs relatives des divers systèmes tampon du plasma

L'acide carbonique et les bicarbonates interviennent très efficacement dans la production de l'effet tampon du plasma.

L'anhydride carbonique n'existe dans le sang que sous trois formes.

1° Anhydride carbonique dissous : CO^2 .

2° Acide carbonique : CO^3H^2 .

3^o Bicarbonates : CO^3BH (B représentant une base fixe mono-valente).

Le sang contient bien encore des carbonates (CO^3B^2) mais en quantités si faibles qu'il est vraiment inutile d'en tenir compte. Bohr (17) a prouvé en effet que dans le sang normal, et même pathologique, environ 99,5 0/0 des sels de l'acide carbonique se trouvent toujours à l'état de bicarbonates.

L'anhydride carbonique dissous ne possédant pas de fonction acide, n'intervient pas directement dans l'effet tampon. L'anhydride carbonique et les carbonates du plasma ne contribuent donc pas à maintenir la neutralité de ce milieu.

L'acide carbonique peut être considéré comme un bi-acide dont un seul atome H se sépare de la molécule par ionisation.



La seconde fonction acide est en effet tellement faible qu'elle n'influence guère la réaction d'une solution d'acide carbonique.

Si l'on applique la loi d'action de masse à la dissociation de CO^3H^2 dans un mélange acide carbonique-bicarbonates on peut écrire :

$$\frac{[\text{H}] \times [\text{CO}^3\text{H}]}{[\text{CO}^3\text{H}^2]} = K \text{ (constante de dissociation de } \text{CO}^3\text{H}^2\text{.)}$$

Nous avons vu au chapitre précédent que dans une solution de ce genre la concentration $[\text{CO}^3\text{H}]$ est due presque uniquement à la dissociation du sel, c'est-à-dire du bicarbonate.

Que se passe-t-il si l'on ajoute un acide fort?

$[\text{H}]$ augmente momentanément, mais l'équilibre se rétablit aussitôt par la combinaison d'ions H et CO^3H . Par suite la concentration de CO^3H^2 non dissocié s'élève ; $[\text{H}]$ et $[\text{CO}^3\text{H}]$ diminuent.

L'acide carbonique mis en liberté s'est en somme substitué à l'acide fort qui maintenant se trouve saturé par une partie des bases des bicarbonates. C'est grâce à cette substitution (acide faiblement ionisé à la place d'un acide fortement ionisé) que la réaction du plasma reste à peu près stable. Le même résultat est obtenu si l'on ajoute une base. Le bicarbonate formé (fortement ionisé mais d'alcalinité pratiquement nulle) remplace la base forte introduite.

Comme on le voit les bicarbonates jouent le rôle principal de ce mécanisme compensateur.

Par leur abondance, ils interviennent puissamment d'autre part, pour situer la réaction du plasma, au voisinage de la neutralité. On peut en fournir la preuve suivante donnée par D. D. Van Slyke. Le plasma veineux contient un peu plus de 50 volumes pour cent de CO^2 ce qui veut dire que 100 volumes de plasma renferment au moins 50 volumes de gaz carbonique à l'état de CO^2 dissous, CO^3H^2 et CO^3BH . Une solution aqueuse contenant 50 volumes pour cent de CO^2 possède une concentration en ions H de $3,1 \times 10^{-8}$; (Ph = 4,5). Or celle du plasma est environ mille fois moindre : Ch = $4,5 \times 10^{-8}$; (Ph = 7,35).

Le système protéines-protéinates exerce une action tampon analogue mais ainsi que Bayliss (8) et Evans (41) l'ont montré, cette action est bien moins efficace que celle des bicarbonates. Cela tient en partie à ce que le plasma contient relativement peu de protéines (environ 8 0/0). Mais la cause principale est due à la très faible acidité des acides protéiques. La concentration de CO^3H^2 dans le plasma est ordinairement assez élevé pour que cet acide décompose presque totalement les protéinates et se charge de leurs cathions (Na^+ et Ca^+). Ce n'est que lorsque la concentration en acide carbonique libre s'abaisse anormalement que les protéines peuvent décomposer partiellement les bicarbonates suivant la réaction :



Quant aux phosphates, leur effet tampon est encore moins marqué. Le plasma en contient en effet une si faible quantité que leur pouvoir tampon remarquable ne peut y exercer qu'une action insignifiante. On peut donc considérer leur rôle comme négligeable (Zucker et Gutman) (139) (Doisy, Briggs et Eaton) (36).

En résumé le mécanisme tampon du plasma revient pour ainsi dire en totalité à l'acide carbonique et aux bicarbonates. Les protéines et les phosphates n'agissent que d'une façon tout à fait secondaire. Dès qu'un léger excès d'ions H ou OH risque, par sa présence, de faire varier la réaction du plasma, le système $\text{CO}^3\text{H}^2 \rightleftharpoons \text{CO}^3\text{BH}$ intervient immédiatement et restreint l'amplitude de cette variation. Mais cette action compensatrice ne s'effectue pas sans modifier les concentrations respectives de

CO^3H^2 et CO^3BH . La neutralisation des acides se produit aux dépens des bicarbonates, celle des bases aux dépens de l'acide carbonique. On comprend par suite l'intérêt qu'il peut y avoir à connaître le rapport existant entre les concentrations de ces deux facteurs tampons et l'acidité ionique du plasma.

Les formules de Henderson (56) et de Hasselbach (55) fournissent cette relation.

Formules de Henderson et de Hasselbach

Les proportions d'anhydride dissous (CO^2) et d'acide carbonique libre (CO^3H) contenus dans le plasma y sont toujours dans un rapport constant.

$$\frac{[\text{CO}^2]}{[\text{CO}^3\text{H}^2]} = k$$

On peut par conséquent, comme l'a signalé D. D. Van Slyke, exprimer la totalité de l'anhydride carbonique non combiné, sous forme de CO^3H^2 ce qui exclut le facteur CO^2 . Si $[\text{CO}^3\text{H}^2]$ représente la concentration totale de l'anhydride non combiné, exprimé en acide carbonique la concentration réelle de cet acide est donnée par le produit $\gamma \cdot [\text{CO}^3\text{H}^2]$ dans lequel γ est un coefficient de valeur constante.

Nous savons d'autre part que dans une solution tampon, acide faible — sel alcalin de cet acide, possédant une dilution suffisante pour que le sel soit totalement dissocié, la valeur Ch est fournie par la formule générale :

$$\text{Ch} = K \times \frac{[\text{Acide}]}{[\text{Sel}]}$$

K représentant la constante de dissociation de l'acide.

J. L. Henderson a montré que cette formule peut-être appliquée avec avantage au cas particulier du plasma :

Le numérateur du rapport $\frac{[\text{Acide}]}{[\text{Sel}]}$ est égal à l'expression, $\gamma [\text{CO}^3\text{H}^2]$ vue précédemment.

Quand au dénominateur il est donné par le produit de la concentration des bicarbonates par le degré de dissociation (λ) de ces sels.

Cette correction tient à ce que la dissociation des bicarbonates

n'est pas absolument complète dans le plasma (environ 80 0/0).

$$\text{Ch} = K \times \frac{\gamma [\text{CO}^3 \text{H}^2]}{\lambda [\text{CO}^3 \text{BH}]}$$

En réalité le facteur λ ne présente pas un grand intérêt car l'ionisation des bicarbonates du plasma reste toujours à peu près la même. Pratiquement on peut considérer λ comme invariable.

Il est donc possible de simplifier l'équation en réunissant K , γ et λ en une seule constante réduite K_1 .

$$\text{Ch} = K_1 \times \frac{[\text{CO}^3 \text{H}^2]}{[\text{CO}^3 \text{BH}]} \text{ (Formule de Henderson).}$$

Remarquons que dans cette formule $[\text{CO}^3 \text{H}^2]$ exprime en acide carbonique la somme : CO^2 dissous + $\text{CO}^3 \text{H}^2$ libre et que $[\text{CO}^3 \text{BH}]$ est la concentration totale des bicarbonates $\frac{1}{2}$ (dissociés et non dissociés).

La valeur K_1 a pu être déterminée expérimentalement. A 38° et pour une pression moyenne de CO^2 (40 mm. de Hg) elle est égale à 8×10^{-7} .

Traduite dans une formule logarithmique l'équation précédente donne directement le Ph.

$$\text{Ph} = \text{PK}_1 \times \log \frac{[\text{CO}^3 \text{BH}]}{[\text{CO}^3 \text{H}^2]} \text{ (Formule de Hasselbach)}$$

La valeur de PK_1 ($\log$ de $\frac{1}{K_1}$) se déduit de celle de K_1

Dans les conditions normales elle est égale à 6,1.

Les formules de Henderson et de Hasselbach présentent l'avantage de montrer que la réaction du plasma dépend directement du rapport $\frac{[\text{CO}^3 \text{H}^2]}{[\text{CO}^3 \text{BH}]}$. La valeur de ce rapport ne peut varier sans qu'il se produise immédiatement une augmentation ou une diminution de la concentration des ions H.

Ainsi que nous le verrons, les différents facteurs susceptibles de modifier le Ph sanguin n'arrivent en définitive à ce résultat qu'en altérant ce rapport.

D'une façon générale lorsque dans le sang la valeur de ce rapport tend à s'élever au-dessus de la normale (Ch. augmenté), on dit qu'il y a « acidose ». Il y a au contraire « alcalose » lorsque

a valeur de ce rapport tend à tomber au dessous de la normale (Ch diminué).

ACTION NEUTRALISATRICE DES GLOBULES

Les trois systèmes dont nous avons signalé la présence dans le plasma existent également dans les globules où ils exercent des fonctions tampons semblables.

L'importance respective de ces systèmes n'y est d'ailleurs pas la même. C'est ainsi que les phosphates dont le rôle est pour ainsi dire nul dans le plasma, se trouvent en plus grande quantité à l'intérieur des globules; ils peuvent donc y développer un effet tampon plus utile. L'acide carbonique et les bicarbonates, moins abondants que dans le plasma ($1/3$ du CO_2 total) interviennent également pour leur part, surtout dans les hématies du sang veineux qui en contiennent un peu plus. Mais l'action régulatrice la plus importante revient, sans conteste, à l'hémoglobine qui par sa présence renforce considérablement l'efficacité des protéines globulaires.

Rôle régulateur de l'hémoglobine

L'hémoglobine remplit une fonction neutralisatrice qui diffère sensiblement des actions considérées jusqu'ici. Cette fonction a pour but principal de réduire au minimum les variations du Ph sanguin que pourrait déterminer l'apport de CO_2 au niveau des tissus et sa volatilisation au niveau des alvéoles pulmonaires.

Quand, dans les capillaires, le sang se charge en anhydride carbonique, sa teneur en acide carbonique augmente fortement; inversement elle subit une diminution brusque quand CO_2 s'élimine par la voie pulmonaire. Contre ces variations physiologiques l'action tampon du plasma resterait à elle seule insuffisante, et il s'en suivrait des changements notables de réaction. Grâce à l'hémoglobine le Ph sanguin ne varie que très légèrement. De fait, la différence de Ph entre le sang veineux et artériel n'est que de 0,02 (Parsons), (109) ou 0,03 (Bigwood), (11).

Avant de résumer le principe essentiel de ce mécanisme, rappelons que l'hémoglobine dont on connaît le rôle prépondérant dans le transport de l'oxygène, remplit une fonction analogue vis-à-vis de l'acide carbonique. Christiansen, Douglas et Haldane (18)

ont en effet montré, que le sang veineux fixe une plus grande quantité de CO^2 que le sang artériel et que cette différence de capacité dépend uniquement du degré d'oxydation du pigment sanguin.

Réciproquement, ainsi que Barcroft (7) l'a mis en évidence la teneur d'un sang en oxygène est étroitement liée à sa tension en CO^2 . Plus l'hématie est riche en CO^2 moins elle peut absorber d'oxygène. Les travaux de Joffe et Poulton (68) ainsi que ceux de Doisy, Briggs et Eaton (37) ont confirmé ces résultats. La réciprocité d'action existant entre CO^2 et O, explique comment ces gaz sont successivement déplacés de leur combinaison avec l'hémoglobine au cours du cycle circulatoire.

Au niveau de l'alvéole pulmonaire, l'élimination de CO^2 permet à l'hémoglobine de fixer plus d'oxygène; la formation de l'oxyhémoglobine active ainsi le départ de l'anhydride carbonique. Inversement au niveau des tissus, l'invasion de CO^2 dans le sang contribue à chasser du globule l'oxygène de l'oxyhémoglobine.

L'acide carbonique, l'hémoglobine et l'oxyhémoglobine existent principalement à l'état de sels (bicarbonates-hémoglobinales-oxyhémoglobinales) à l'intérieur du globule.

De même que les protéines plasmatiques, l'hémoglobine et son dérivé oxygéné se comportent en effet comme des acides dans un milieu alcalin tel que le sang. Mais ces deux substances ne présentent pas la même acidité. D'après L. J. Henderson leurs constantes de dissociation sont respectivement :

$$K \text{ oxyhémoglobine} = 1 \times 10^{-6,3}$$

$$K \text{ hémoglobine} = 1 \times 10^{-6,9}$$

L'oxyhémoglobine est donc un acide relativement plus fort, c'est-à-dire plus dissocié que l'hémoglobine.

Lorsque la teneur en acide carbonique s'élève dans le sang des capillaires, la concentration en ions H augmente dans le plasma et dans les hématies. Il s'ensuit tout d'abord que les oxyhémoglobinales cèdent presque tous leurs cations K à l'acide carbonique.

Puis cet acide continuant à diffuser dans les globules, l'oxyhémoglobine mise en liberté, est à son tour décomposée; elle passe à l'état d'hémoglobine réduite.

Si l'acidité du milieu tend par conséquent à croître sous la poussée de CO^2 , elle tend simultanément à décroître par suite

de la transformation d'un acide relativement fort (oxyhémoglobine) en un acide plus faible (hémoglobine). Ces deux variations de sens opposés s'équilibrant à peu près, la réaction n'est en somme modifiée que très légèrement.

Le phénomène inverse a lieu dans le poumon. A ce moment la tendance à l'alcalinité provoquée par le défaut de CO_2 est contrebalancée par une augmentation de Ch due à la conversion de l'hémoglobine en oxyhémoglobine.

Echanges osmotiques entre le plasma et les globules

Dans les mêmes circonstances il intervient encore un autre mode de régulation, dont le mécanisme très intéressant, dépend avant tout d'échanges osmotiques s'effectuant entre le plasma et les globules.

En 1867, Zuntz (140) avait constaté que si l'on soumet deux échantillons de sang total à des pressions différentes de CO_2 , le sérum du sang exposé à la pression la plus forte contient plus de bicarbonates que celui du sang équilibré à la pression la plus basse. Cet enrichissement du sérum en bicarbonates, ne se produisant qu'en présence des globules, on pensa donc que ceux-ci cèdent des ions alcalins au milieu extérieur lorsque la teneur du gaz carbonique augmente.

Cependant, en 1878, Nasse (107), reprenant les expériences précédentes, s'aperçut que, si la teneur en bicarbonates croît dans le sérum lorsque la pression de CO_2 s'élève, par contre, la teneur en chlore s'abaisse progressivement dans ce milieu.

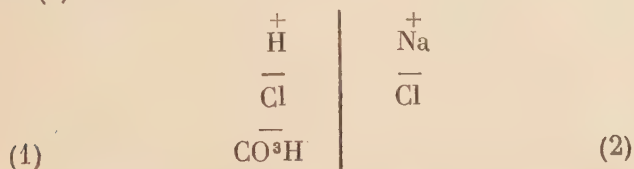
Cette constatation permit à Gürber (51) d'établir l'hypothèse suivante : quand le sang vient à se charger en acide carbonique, des ions Cl provenant principalement de l'ionisation des chlorures, passent du plasma dans les globules tandis que les ions Na correspondants restent dans le plasma où ils augmentent le taux des bicarbonates.

Les recherches plus récentes (1921) de Doisy et Eaton (38), sur la perméabilité globulaire ont confirmé l'exactitude de cette conception. Pour ces auteurs une hématie doit être considérée comme une cellule dont la membrane ⁽¹⁾ est perméable à l'eau

1. Ou la surface globulaire (jouant le rôle de membrane) si l'on n'admet pas l'existence d'une paroi dans les hématies.

et aux ions H, OH, O, CO³H, Cl, etc., mais imperméables aux ions K, Na, Ca, Mg. etc., et aux albumines. Or l'équilibre osmotique d'un tel système (ions diffusibles et non diffusibles séparés par une membrane seulement perméable aux ions diffusibles) est régi par les lois de Donnan (39). De fait l'application de ces lois au cas particulier des hématies, permet d'expliquer les échanges ayant lieu à travers leur membrane, notamment le passage des ions Cl lorsque la concentration de CO³H² augmente dans le sang.

Voyons comment l'équilibre de Donnan conditionne cette réaction. Prenons par exemple deux solutions aqueuses (1) et (2) séparées par une membrane verticale. Le liquide (1) contient de l'acide chlorhydrique (HCl) et de l'acide carbonique, et le liquide (2) du chlorure de sodium (NaCl)



Supposons que les ions H, Cl et CO³H sont diffusibles à travers la membrane tandis que celle-ci est totalement imperméable aux ions Na. Si les deux liquides ne contenaient que des ions diffusibles, l'équilibre final correspondrait à l'égalité de composition des deux solutions. La présence en (2) d'ions non diffusibles (Na) contrarie le phénomène, de telle sorte que lorsque l'équilibre est obtenu les ions H, Cl et CO³H sont inégalement répartis entre les solutions (1) et (2). Si nous symbolisons par [H₁], [Cl₁] et [CO³H₁] les concentrations des ions diffusibles contenus à ce moment dans (1) et par [H₂], [Cl₂] et [CO³H₂] les concentrations des mêmes ions contenus dans (2) les lois de l'équilibre de Donnan nous apprennent que :

1° Dans chaque solution la somme des anions (—) est égale à la somme des cations (+) (Loi de l'électroneutralité) La solution contenant des ions non diffusibles possède un plus grand nombre d'ions que celles qui n'en contiennent pas.

2° Les concentrations respectives des anions diffusibles contenus dans les solutions (1) et (2) sont toutes dans un même rapport.

$$\frac{[\text{Cl}_1]}{[\text{Cl}_2]} = \frac{[\text{CO}^3\text{H}_1]}{[\text{CO}^3\text{H}_2]}$$

3° Les concentrations respectives des cations diffusibles con-

tenus dans les solutions (1) et (2) sont également dans un rapport déterminé; ce rapport est exactement l'inverse de celui dans lequel se trouvent les anions.

$$\frac{[H_2]}{[H_1]} = \frac{[CO^3H_1]}{[CO^3H_2]} = \frac{[Cl_1]}{[Cl_2]}$$

Un équilibre analogue commande les échanges qui se produisent entre les globules rouges et le plasma sanguin.

CO^3H et Cl sont les seuls anions diffusibles jouant un rôle important dans ces échanges.

Au moment où le sang artériel pénètre dans les capillaires, l'équilibre existant entre ces ions peut être représenté par l'équation :

$$\frac{[CO^3H_g]}{[CO^3H_p]} = \frac{[Cl_g]}{[Cl_p]} \quad (1)$$

dans laquelle les indices g et p caractérisent les concentrations globulaires et plasmatiques.

La concentration de CO^3H^2 augmentant alors fortement, de nouveaux ions H et CO^3H se répartissent dans le plasma et les globules. Les protéinates de ces deux milieux abandonnent leur cations alcalins ($K-Na-Ca$) et passent à l'état de protéines en fixant des ions H .

De part et d'autre de la membrane globulaire, les cations mis en liberté s'équilibrent avec les anions CO^3H afin que la neutralité électrique soit respectée. Mais grâce à la présence de l'hémoglobine dans les hématies celles-ci sont plus riches en protéines que le plasma. Elles en contiennent en effet près de quatre fois plus (30 % dans les hématies, 8 % dans le plasma). L'accroissement des ions CO^3H est donc plus rapide dans les globules que dans le plasma. Le rapport $\frac{[CO^3H_g]}{[CO^3H_p]}$ prend par suite une valeur supérieure à celle qu'il possédait auparavant. Il en résulte la rupture de l'équilibre osmotique représentée par l'équation (1)

$$\frac{[CO^3H_g]}{[CO^3H_p]} > \frac{[Cl_g]}{[Cl_p]}$$

Cet équilibre est automatiquement rétabli par la pénétration dans le globule d'un certain nombre d'ions Cl et la migration en sens contraire d'un même nombre d'ions CO^3H .

Un mécanisme identique, mais inverse, se produit naturellement au niveau des alvéoles pulmonaires.

Bien que leur membrane soit imperméable aux ions alcalins, les globules peuvent donc être considérés comme possédant des réserves de bases qui servent à renforcer l'action tampon du sang total lorsque celui-ci s'acidifie.

Ainsi que Van Slyke et Cullen (123) l'ont montré, le transfert du chlore dans les hématies intervient à raison de 70 % environ, dans l'augmentation du pouvoir de fixation de $\text{CO}^2 \text{H}^2$ sous forme de bicarbonate dans le plasma.

L'hémoglobine joue également un rôle tampon de première importance. D'après Van Slyke (118), l'hémoglobine seule fournirait les trois quarts du pouvoir tampon total.

Remarquons d'ailleurs, que la valeur de ces facteurs globulaires ne réduit nullement l'importance qu'il convient d'attribuer aux tampons du plasma. L'action neutralisatrice fournie par l'acide carbonique et les bicarbonates du plasma constitue en effet le mode de défense le plus immédiat que le sang puisse opposer aux variations de réaction.

Ce n'est que par les modifications subies par ce système, que les autres mécanismes tampons sont susceptibles d'entrer en jeu et la mise en action de ceux-ci a pour effet direct la stabilisation du rapport
$$\frac{[\text{CO}^2 \text{H}^2]}{[\text{CO}^2 \text{BH}]}$$

2° Mécanismes physiologiques de la régulation

Malgré toute la puissance des mécanismes précédents, ceux-ci ne pourraient à eux seuls assurer la constance du Ph sanguin. Leur résistance serait vite forcée, s'il n'existait encore des facteurs organiques de régulation, fournis par le poulmon, le rein et le foie.

RÔLE DE LA FONCTION PULMONAIRE

Le rôle actif joué par le poulmon comme organe régulateur de la neutralisation sanguine dépend directement des variations que peut subir le rapport
$$\frac{[\text{Acide carbonique}]}{[\text{Bicarbonates}]}$$

Si l'équilibre acide-base du sang était *in vivo* absolument

invariable, ce rapport serait lui-même constant et la ventilation pulmonaire pourrait être effectuée à une vitesse toujours égale. Mais comme on le sait l'apport des acides et des bases dans le sang veineux subit des fluctuations fréquentes qui contrarient cette régularité.

Supposons que le bicarbonate sanguin, s'épuise par suite de la neutralisation d'acides organiques (ac. cétoniques par exemple) rejetés dans le sang en assez grande quantité. La concentration $[CO^3BH]$ diminue tandis que la concentration $[CO^3H^2]$ augmente. Le rapport $\frac{[CO^3H^2]}{[CO^3BH]}$ prend donc une valeur plus grande et l'acidité s'élève. Le poumon intervient en permettant la volatilisation au niveau de ses alvéoles d'une partie de l'acide carbonique, de telle sorte que le rapport $\frac{[CO^3H^2]}{[CO^3BH]}$ et la concentration en ions H qui en dépend ont repris leurs valeurs initiales lorsque l'acte respiratoire a pris fin.

Ces faits ont été vérifiés expérimentalement par Henderson qui injectant à l'animal des doses croissantes de HCl ne constata autre chose que de la dyspnée et l'abaissement corrélatif du taux de l'acide carbonique et des bicarbonates.

La diffusion du gaz carbonique à travers l'épithélium pulmonaire tient essentiellement à ce que dans le sang veineux, la tension de CO^2 est supérieure à celle du milieu aérien intra-alvéolaire. Nous savons également, que la formation de l'oxyhémoglobine, active le départ de CO^2 du sang. Mais l'intensité de ces phénomènes physico-chimiques est elle-même sous la dépendance de la fonction pulmonaire. Les échanges gazeux pulmonaires augmentent en effet avec le rythme et l'amplitude des mouvements respiratoires. L'accélération de la ventilation pulmonaire favorise donc l'élimination d'un excès d'acide carbonique. Cette suractivité fonctionnelle constitue le réflexe que le poumon met en jeu dès que la réaction sanguine subit une variation dans le sens de l'acidose. S'il y a au contraire alcalose par suite d'une plus grande teneur en bicarbonates la ventilation pulmonaire diminue afin que l'équilibre soit maintenu.

Il s'ensuit en effet une augmentation de la concentration $[CO^3H^2]$ qui compense exactement l'augmentation de la concentration $[CO^3BH]$. L'automatisme de ce réflexe est dû à la sensibilité du centre respiratoire pour les variations du Ph san-

guin. Des expériences déjà anciennes, faites au siècle dernier par Brown-Séquard, Gad, et Fredericq, avaient déjà montré le rôle de la « veinosité » du sang comme excitant normal de la respiration. En 1905, Haldane et Priestley (52) attribuèrent la cause directe de cette excitation aux variations de la tension de CO_2 dans le sang. Cependant Winterstein (138) fit voir en 1912 que c'est la réaction même du sang plutôt que la tension de CO_2 qui agit sur le centre nerveux.

En pratiquant sur le cerveau d'un animal une circulation artificielle pauvre ou riche en CO_3H^2 ou en tout autre acide faible, cet auteur démontra en effet que l'on peut augmenter ou diminuer à volonté la ventilation pulmonaire en faisant varier l'acidité du sérum employé. Ainsi que l'a dit Henderson, la concentration en ions H du sang, peut donc être considérée comme une véritable « hormone », à laquelle le centre respiratoire est particulièrement sensible.

Tel est le mécanisme simple mais parfaitement adapté par lequel le poumon réagit normalement contre les variations de l'alcalinité sanguine.

RÔLE DE LA FONCTION RÉNALE

Alors que le poumon permet l'élimination d'un seul acide : l'acide carbonique, le rein constitue au contraire l'émonctoire général des acides et des alcalis du milieu sanguin. Le rein effectue ce travail d'excrétion en contribuant par trois modes différents à la régulation neutralisatrice du sang.

1^o Tandis que le sang possède une réaction alcaline stable, la réaction des urines subit par contre des variations physiologiques très étendues, ordinairement comprises entre Ph 5 et Ph 7, c'est-à-dire dans la zone acide. C'est qu'en effet le rein joue un rôle essentiel dans l'équilibre acido-basique du sang en soustrayant à ce milieu l'excès des substances acides qu'il transporte. Grâce à la sécrétion d'une urine acide le rein épargne la réserve des alcalis sanguins dont le taux doit rester assez élevé dans le corps humain. L'alimentation mixte de l'homme n'apporte en effet qu'une quantité assez restreinte de bases que l'organisme doit économiser, en prévision de sa défense contre les acides. C'est dans ce but que le rein élimine les acides à l'état libre plutôt qu'à l'état de sels.

Ainsi presque tous les phosphates bimétalliques ($\text{PO}^4 \text{B}^2\text{H}$) franchissent la barrière rénale sous forme de phosphates monométalliques ($\text{PO}^4 \text{BH}^2$), ce qui épargne un atome de base par molécule d'acide phosphorique excrétée. Il en est de même pour les urates, les sels des acides organiques et les bicarbonates du sang.

L'urine contient en somme l'excédant des ions H que le rein fonctionnant comme une soupape de sûreté, a soutiré du sang pour maintenir constante la réaction de ce milieu. On comprend par suite comment il se fait que l'acidité urinaire soit particulièrement instable et directement influencée par les variations du régime, des sécrétions digestives, du jeûne, etc.

2° Le rein peut encore agir sur la réaction sanguine en augmentant ou diminuant suivant les besoins l'élimination des bicarbonates. Ces sels qui n'existent qu'en petites quantités dans l'urine pensent devenir beaucoup plus abondants lorsque le taux des bases sanguines s'élève au-dessus de la normale. La cellule rénale réagit alors en favorisant la filtration des bicarbonates en excès.

C'est dans des cas semblables que la réaction urinaire peut se rapprocher de la neutralité et devenir même alcaline.

3° Nous avons vu que le rein est capable d'éliminer à l'état d'acides libres une partie des sels alcalins du sang. Toutefois cet organe laisse toujours filtrer une certaine proportion d'acides salifiés.

Normalement ces sels sont formés par la neutralisation d'une partie des acides par le surplus des bases disponibles. Lorsque pour une raison quelconque l'alcalinité sanguine diminue, le rein ne réduit pas sensiblement la proportion des sels excrétés, mais il substitue aux bases précédentes, que le sang utilise alors pour renforcer son action tampon, un alcali, fabriqué au moins en partie au niveau même du parenchyme rénal : l'ammoniaque.

La preuve expérimentale de cette ammoniurie provoquée par l'invasion de substances acides dans le torrent circulatoire a été donnée depuis longtemps. Walter (132) en 1877 avait déjà remarqué qu'une injection intraveineuse de HCl augmente la production de l'ammoniaque urinaire. L'absorption de liquides acides détermine un phénomène semblable (Mariott et Howland) (63)

tandis que l'ingestion de bicarbonate de soude diminue l'excrétion ammoniacale (Jeanney) (67).

Jusqu'à ces dernières années on attribuait uniquement au foie le rôle formateur de cette base. Cependant les récents travaux de Nash et Benédikt (1921) (106) ont prouvé que le rein secrète une certaine quantité d'ammoniaque qui sert à saturer une partie des radicaux acides éliminés par l'urine. Cette sécrétion ammoniacale du rein paraît démontrée par les constatations suivantes :

1° L'ammoniaque n'existe qu'en très faible quantité dans le sang.

2° L'ablation des deux reins n'entraîne pas une élévation du taux de l'ammoniaque sanguine.

3° Le sang de la veine rénale est plus riche en ammoniaque que celui de l'artère rénale.

Les recherches de Henriques (59) et de Russel (113) ont confirmé l'existence de cette nouvelle fonction rénale.

Pour ces auteurs le rein produit à l'état normal la totalité de l'ammoniaque urinaire, et l'ammoniaque sanguine n'est constituée que par la portion de cette base qui ne passe pas dans l'urine.

C'est vraisemblablement aux dépens de l'urée du sang que se produit l'ammoniaque libérée. Ambard et Schmid (3) croient que cette décomposition de l'urée est due à la formation de bases fortes dans le rein.

Que l'ammoniaque soit d'origine hépatique ou rénale, sa mise en liberté s'effectue toujours par la désintégration des substances albuminoïdes ou de leurs produits de transformation. Il en résulte qu'indépendamment des fluctuations dues aux variations du Ph sanguin, la formation de l'ammoniaque est d'autant plus abondante que la quantité des protéines décomposées est elle-même plus élevée. Le poids de l'ammoniaque urinaire considéré isolément ne peut donc rien indiquer. Au contraire le rapport

$$\frac{\text{Az. ammoniacal}}{\text{Az. total}}$$
 permet d'apprécier assez exactement la défense

fournie par l'organisme contre l'acidose. La valeur de ce rapport constitue le « coefficient ammoniacal » de Hasselbach. Cet auteur a montré que ce coefficient est inversement proportionnel au Ph urinaire c'est-à-dire croît proportionnellement à la concentration en ions H de l'urine.

Cette constatation est une nouvelle preuve du rôle actif joué

par la sécrétion de l'ammoniaque dans la neutralisation des acides. La méthode graphique peut représenter ce phénomène.

Si l'on porte en abscisses les valeurs Ph de différents échantillons d'urine, d'un sujet normal dont on fait varier l'acidité urinaire par l'absorption d'acides ou d'alcalis et en ordonnées les valeurs correspondantes du coefficient ammoniacal, on obtient une courbe hyperbolique (M) qui schématise le rôle compensateur joué par l'ammoniaque lorsque l'alcalinité sanguine diminue.

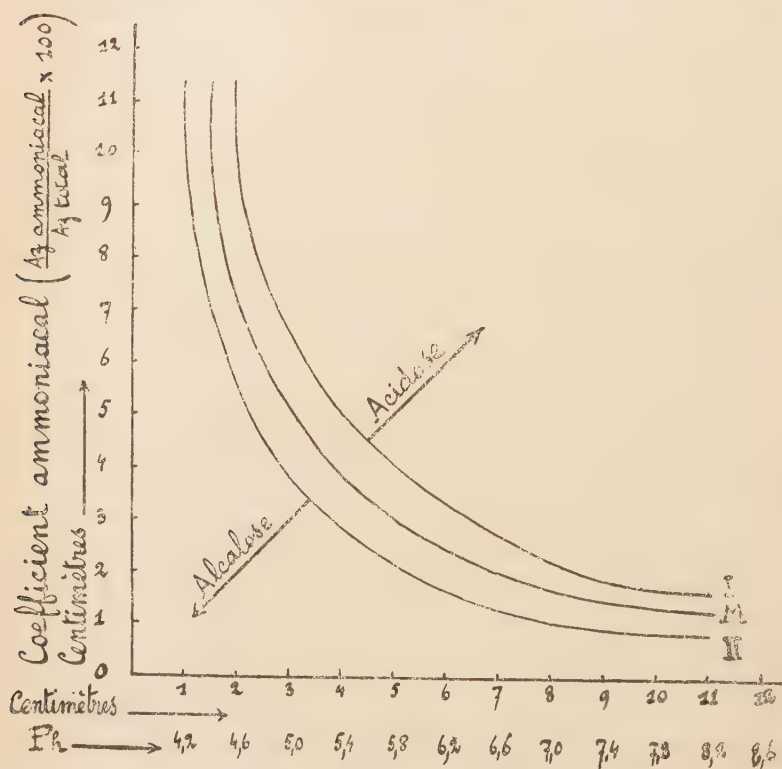


Fig. III. — Courbes de Hasselbach

Chaque individu possède une courbe caractéristique. Celles des sujets normaux sont très proches les unes des autres, et toujours situées entre les courbes (I) et (II).

Cette représentation graphique peut être utilisée pour apprécier l'équilibre acide base du sang.

RÔLE DE LA FONCTION HÉPATIQUE

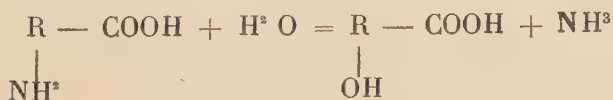
Il est vraisemblable que le foie intervient pour sa part dans le maintien de la neutralité humorale. Toutefois la preuve absolue de ce rôle hépatique ne peut être actuellement fournie et il convient de remarquer que beaucoup de biologistes, notamment les auteurs américains ne l'acceptent pas ou ne lui reconnaissent qu'une valeur insignifiante.

C'est probablement par sa fonction protéolytique que le foie peut contribuer à la neutralisation sanguine. Tout ce que l'on peut soupçonner de cette action régulatrice se rapporte à nos connaissances sur l'uréogénèse.

D'après la théorie la plus généralement admise les matières protéiques de la digestion parviennent au foie principalement sous forme d'acides aminés; une faible partie se trouve également à l'état de polypeptides.

Ces produits représentant les termes ultimes de la dislocation des molécules albuminoïdes sont arrêtés au niveau du parenchyme hépatique. La constatation suivante est une preuve directe de cette fixation : chez l'animal après un repas de viande, le sang de la veine porte est notablement plus riche en aminoacides que le sang artériel ou veineux général qui n'en contient que très peu (H. Delaunay, 1910) (D. D. Van Slyke et Meyer, 1912).

La cellule hépatique retient ces produits aminés; puis elle les décompose en libérant sous forme d'ammoniaque les fonctions amines qu'ils possèdent. Cette désamination s'effectue surtout par hydrolyse suivant la formule :



Il se produit par conséquent au cours de cette réaction de l'ammoniaque et des oxyacides. Ces acides suivent une destinée qui se confond sans doute avec celle des acides gras : une partie doit être brûlée sur place en formant des corps acétoniques comme produits intermédiaires tandis que le restant passe à l'état de réserve dans le foie sous forme de glycogène ou de graisse. Quant à l'ammoniaque on admet ordinairement qu'elle se combine au

niveau du foie avec les radicaux acides du sang circulant en formant deux sortes de sels qui sont appelés à suivre des évolutions différentes. D'une part elle sature des acides minéraux provenant eux-mêmes de la désintégration des protéiques alimentaires et tissulaires, et peut-être aussi quelques acides organiques en formant des sels ammoniacaux qui sont rejetés dans le torrent circulatoire et éliminés tels quels par le rein. D'autre part elle se combine avec l'acide carbonique du sang en donnant du carbonate d'ammonium

$\left(\text{CO} \begin{array}{l} \text{O} - \text{NH}^4 \\ \text{O} - \text{NH}^4 \end{array} \right)$ qui passe vraisemblablement à l'état de carbamate $\left(\text{CO} \begin{array}{l} \text{NH}^2 \\ \text{O} - \text{NH}^4 \end{array} \right)$ avant d'être transformé en urée $\left(\text{CO} \begin{array}{l} \text{NH}^2 \\ \text{NH} \end{array} \right)$.

Dans les conditions normales l'ammoniaque mise en liberté se transformerait presque complètement en urée et ce n'est qu'une très faible portion qui passerait dans le sang à l'état de sels ammoniacaux.

Voici les résultats expérimentaux que l'on a fournis, depuis longtemps déjà à l'appui de cette conception de l'uréogénèse :

1^o Lorsqu'on fait circuler à travers un foie isolé du sang défibriné auquel on a ajouté des acides aminés (leucine, tyrosine, phénylalanine) on constate que ce sang devient plus riche en urée (E. de Cyon).

2^o En pratiquant de même dans un foie séparé, une circulation artificielle de sang, additionné de carbonate d'ammoniaque on obtient une augmentation de l'urée plus rapide que lorsque le sang ne contient pas ce sel ammoniacal. (W. von Schröder).

3^o L'exérèse du foie précédée d'une fistule d'Eck (abouchement de la veine cave inférieure avec la veine porte et ligature de celle-ci à son entrée dans le foie) entraîne la diminution de l'urée et l'ascension des corps ammoniacaux dans le sang (Nencki et Pawlow).

Cette augmentation des sels ammoniacaux, après ablation du foie tient vraisemblablement à ce que les acides aminés qui échappent ainsi à la protéolyse hépatique subissent dans certains tissus un processus de désamination qui est d'autant plus actif que ces acides aminés arrivent en excès.

On a reproché aux expériences précédentes d'être faites dans des conditions trop éloignées de l'état physiologique pour être vraiment démonstratives.

C'est ainsi que l'extirpation du foie pratiquée au cours de l'expérience de Nencki et Pawlow comporte une gravité telle et une issue si prompte (mort 3 ou 4 heures après l'opération) qu'elle semble peu propre à nous renseigner.

Deux expérimentateurs américains, Mann et Magath (99) ont repris dernièrement cette expérience en employant une technique aussi peu traumatisante que possible qui a permis une survie post-opératoire légèrement plus longue. Dans leur ensemble, les résultats obtenus ont confirmé les précédents : l'ablation du foie est suivie d'une élévation du taux de l'ammoniaque urinaire qui peut représenter la moitié de l'azoturie totale; les acides aminés du sang et de l'urine augmentent également mais d'une façon modérée.

On peut admettre que l'ammoniaque mise en liberté au niveau du foie neutralise tout d'abord les acides minéraux provenant de la désintégration des protéïques, puis les acides organiques moins dissociés et que l'acide carbonique dont le degré de dissociation est très faible n'est saturé qu'en dernier lieu.

En acceptant cette hypothèse l'urée représente la portion d'ammoniaque restée inemployée dans la neutralisation des acides autres que l'acide carbonique. Par ce mécanisme le foie posséderait en somme un débit d'ammoniaque toujours adapté au taux des acides du sang les plus capables d'influencer la réaction de ce milieu. C'est ainsi que cet organe intervient peut être utilement comme agent de régulation de l'équilibre acide-base.

La conception précédente, qui reconnaît au foie un rôle formateur d'ammoniaque n'écarte d'ailleurs pas la possibilité d'une sécrétion ammoniacale au niveau du rein. En admettant cette double origine pour l'ammoniaque urinaire le coefficient de Hasselbach $\left(\frac{AzA}{AzT}\right)$ fournit un renseignement global sur la défense conjuguée du foie et du rein contre les acides de l'organisme. Ce point de vue ne diminue du reste pas l'intérêt que ce coefficient peut présenter comme stigmaté général d'acidose.

Nous verrons plus loin qu'il en est différemment lorsque la fonction protéolytique du foie est troublée.

Avec Nash et Benedikt, la plupart des biologistes américains

ne considèrent pas la fonction hépatique comme susceptible de corriger les variations de la réaction sanguine. C'est qu'en effet, pour ces auteurs, l'ammoniaque qui prend naissance dans le foie au cours du métabolisme normal des protéiques, subit totalement la transformation en urée avant de quitter cet organe. On peut objecter à cette théorie que le sang circulant, n'est pas absolument dépourvu d'ammoniaque bien que cette base n'y existe qu'en faible quantité. Pour expliquer ce fait, Nask et Benedikt admettent que ces traces d'ammoniaque ne représentent qu'un surplus de la sécrétion rénale ayant débordé dans le milieu sanguin. A l'appui de cette conception ils fournissent les résultats de leurs recherches qui ont montré que le sang de la veine rénale est plus riche en ammoniaque que celui d'une partie quelconque du système vasculaire.

Quoi qu'il en soit, l'action régulatrice du foie, si elle existe, est probablement beaucoup moins efficace que celles du rein et du poumon. La constatation suivante faite par Mann et Magath semble confirmer cette opinion : l'hépatectomie ne détermine pas immédiatement des variations notables de la réserve alcaline et du Ph sanguin.

Si l'on ne peut affirmer qu'à l'état physiologique normal une partie de l'ammoniaque hépatique est entraînée dans la circulation générale sans subir la transformation en urée, par contre il semble à peu près certain que ce passage se produit à l'état pathologique lorsque la fonction protéolytique du foie devient déficiente. Dans ces conditions le foie est en effet incapable d'accomplir intégralement l'uréogénèse et l'ammoniaque qu'il forme n'est que très imparfaitement convertie en urée.

Ce dysfonctionnement hépatique a été mis en évidence par l'observation clinique qui a montré que les malades atteints d'une affection grave du foie (cirrhose, cancer, ictère grave) présentent habituellement un excès d'ammoniaque urinaire accompagné d'une diminution de la teneur en urée. L'abaissement du rapport azoturique $\left(\frac{AzU}{AzT}\right)$ et l'élévation du rapport de l'azote ammoniacal à l'azote total $\left(\frac{AzA}{AzT}\right)$ que l'on constate habituellement chez ces malades présente à ce sujet une signification encore plus précise.

Ces signes urinaires sont d'ailleurs fréquemment accompagnés d'autres indices traduisant des troubles divers du métabolisme intrahépatique. C'est ainsi que le dosage des acides aminés et celui des substances colloïdes des urines, de même que l'établissement des rapports urologiques correspondants ont prouvé que dans ces affections le foie ne peut ordinairement fixer qu'une plus faible partie de produits azotés.

D'autre part il existe souvent un certain degré d'acidose dû à l'impuissance du foie à détruire les acides cétoniques qui prennent naissance au cours de la désintégration des albumines et des graisses.

Pour les médecins qui ont accepté sans restriction les conclusions de Nash et Benedikt, cette acidose concomitante joue un rôle essentiel dans la production de l'ammoniurie en augmentant la mise en liberté de l'ammoniaque au niveau du rein.

Si l'on admet ce point de vue, l'ammoniurie perd une grande partie de sa valeur comme test du fonctionnement hépatique et traduit avant tout la défense du rein contre l'intoxication acide. Il en serait de même pour les différents rapports qui tiennent compte de l'azote ammoniacal des urines: rapport de l'azote ammoniacal à l'azote total $\left(\frac{AzA}{AzT}\right)$ coefficient d'imperfection uréogénique de Maillard $\left(\frac{AzA}{AzU + AzA}\right)$ coefficient de Lanzenberg $\left(\frac{AzA + Azaminé}{AzU + AzA + Azminé}\right)$.

Selon cette hypothèse le rapport azoturique $\left(\frac{AzU}{AzT}\right)$ perdrait lui-même sa signification de test hépatique puisque les partisans de la formation rénale de l'ammoniaque admettent que le rein décompose l'urée du sang pour libérer cette base. Cependant on peut faire remarquer à l'encontre de cette conception que les sujets porteurs d'une affection grave du foie peuvent présenter un fort excès d'ammoniaque urinaire sans qu'on puisse relever chez eux le moindre signe d'acidose. Chez ces malades l'examen des urines montre parfois en effet qu'il n'y a pas élimination anormale d'acides cétoniques ou d'autres acides organiques. La réserve alcaline du plasma peut être elle-même normale (M. Labbé et Nepveux) (86).

Dans ces cas on ne peut donc faire entrer en ligne de compte

un état d'acidose nécessitant une saturation chimique par l'ammoniaque rénale.

Ces constatations qui paraissent confirmer d'une façon significative, l'origine de l'ammoniaque au cours des insuffisances protéolytiques du foie permettent de critiquer également la valeur de l'ammoniurie en tant que stigmate d'acidose dans ces états pathologiques. Il semble donc préférable de ne pas s'adresser au dosage de l'ammoniaque urinaire ni à la détermination du coefficient de Hasselbach pour apprécier avec précision l'intensité de l'acidose chez les malades présentant des troubles fonctionnels du foie. C'est en se plaçant à ce point de vue que l'on peut discuter l'intérêt de ces recherches dans le diabète grave ou le trouble du métabolisme intra-hépatique porte en partie sur les substances albuminoïdes.

CHAPITRE IV

LA RÉSERVE ALCALINE DU PLASMA TENEUR REELLE DU PLASMA EN BICARBONATES

Nous avons vu précédemment que la réaction du sang dépend essentiellement du rapport $\frac{\text{CO}^3\text{H}^2}{\text{CO}^3\text{BH}}$.

En cas d'acidose ou d'alcalose légères, les différents mécanismes régulateurs parviennent à maintenir à peu près fixe la valeur de ce quotient et le Ph sanguin ne subit que de très faibles modifications. Mais si les concentrations CO^3H^2 et CO^3BH restent entre elles dans un rapport constant par contre elles subissent des variations de leurs valeurs respectives. Ces variations sont d'autant plus fortes que l'excès des acides ou des bases est plus abondant.

Il en résulte que la mesure de ces concentrations permet d'apprécier comparativement à sa valeur normale l'effort compensateur fourni par l'organisme dans sa défense contre les acides et les bases, et cela même lorsque la réaction sanguine n'est pas modifiée.

C'est dans ce but que l'on mesure habituellement la concentration en bicarbonates du plasma sanguin. Il est préférable de doser les bicarbonates plutôt que l'acide carbonique libre : les bicarbonates sont en effet, beaucoup plus abondants ⁽¹⁾ que l'acide carbonique dans le plasma et par suite leur concentration varie dans des limites plus étendues.

La mesure de la concentration $[\text{CO}^3\text{BH}]$ effectuée sur un échantillon de plasma ne peut correspondre à la teneur en bicarbonates existant « in vivo » que si l'on opère dans des conditions

1. Le plasma contient environ vingt fois plus de bicarbonates que d'acide carbonique libre.

rigoureusement définies. Lorsque la tension partielle de CO_2 s'élève dans le plasma du sang circulant ce milieu fait appel à des réserves de bases pour accroître le taux de ses bicarbonates. Nous savons que ces réserves sont principalement constituées par les protéinates et les chlorures alcalins. Inversement, lorsque la tension de CO_2 s'abaisse la teneur en bicarbonates diminue tandis que le plasma s'enrichit en protéinates et en chlorures. Il s'ensuit que la concentration en bicarbonates d'un échantillon de sang ou de plasma dépend directement de la pression partielle de CO_2 à laquelle ce sang ou ce plasma est soumis au moment de l'analyse.

A l'état normal la pression partielle de CO_2 oscille autour de 40 millimètres de mercure dans le sang artériel et veineux (1). C'est pourquoi en opérant à cette pression on obtient un chiffre correspondant sensiblement à la teneur réelle du plasma en bicarbonates. D.D. Van Slyke a donné le nom de « réserve alcaline » à la valeur de la concentration en bicarbonates ainsi déterminée.

La réserve alcaline représente en somme la part du gaz carbonique qui se trouve combiné aux bases du plasma lorsque la pression partielle de CO_2 est de 40 millimètres de Hg. Aussi l'exprime-t-on habituellement par le volume de gaz carbonique, à 0° et 760 millimètres, que peuvent dégager les bicarbonates contenus dans 100 volumes de plasma. Elle est en moyenne de 60 volumes % de plasma.

On peut représenter graphiquement les variations que subit la capacité en bicarbonates du plasma sanguin, en fonction de la tension de CO_2 . Il faut pour cela soumettre diverses portions d'un échantillon de sang à des pressions régulièrement croissantes de CO_2 et mesurer dans le plasma la teneur en bicarbonates répondant à chacune de ces pressions. En portant en abscisses les pressions de CO_2 et en ordonnées les volumes de CO_2 des bicarbonates on obtient un tracé qui correspond au pouvoir de fixation de l'acide carbonique dans le plasma [Christiansen, Douglas et Haldane] (18). Cette représentation permet de concevoir peut-être mieux que le simple raisonnement des faits le sens qu'il faut donner au terme de « réserve alcaline ».

1. Cette pression est en réalité légèrement supérieure dans le sang veineux où elle atteint en moyenne 42 millimètres de Hg.

Ce tracé présente en outre l'avantage de montrer que dans le plasma, l'accroissement des bicarbonates ne se développe pas suivant une ligne droite, comme l'anhydride carbonique qui entre en solution, mais au contraire suivant une courbe hyperbolique. Cette courbe est le témoin du rôle joué par les protéinates et les chlorures dans la neutralisation de l'acide carbonique.

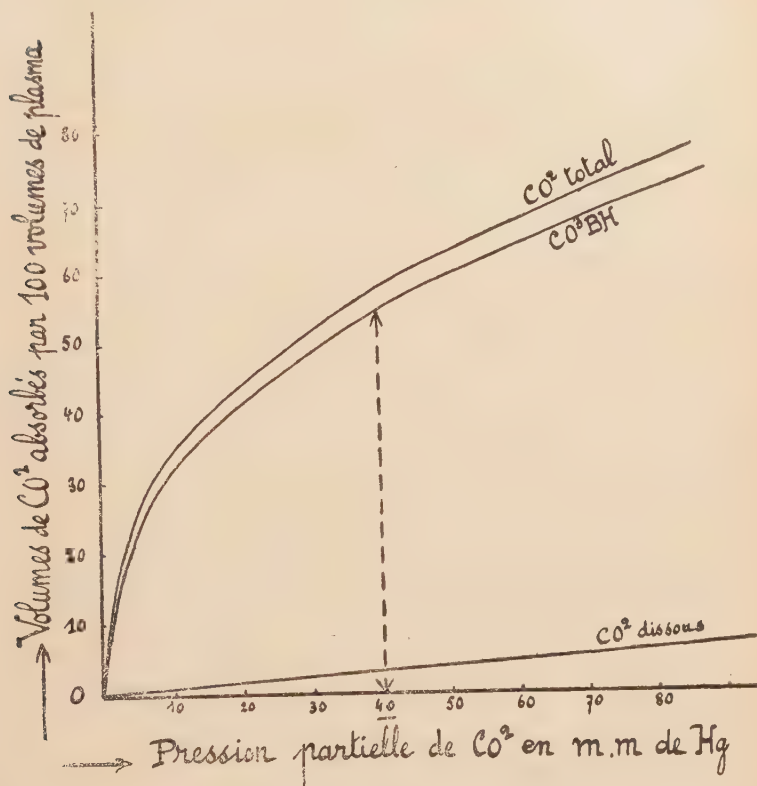


Fig. IV

Schéma d'après les tracés de Christiansen, Douglas et Haldane et de Joffe et Poulton.

(La flèche en pointillé représente la réserve alcaline telle qu'elle a été primitivement définie par Van Slyke).

La figure précédente comprend également la courbe de l'acide carbonique total qui est très légèrement supérieure et à peu près parallèle à celle des bicarbonates.

Pour être précise la mesure de la réserve alcaline nécessite certaines précautions quant à la centrifugation du sang prélevé. Il

convient notamment de centrifuger le sang tandis qu'il se trouve équilibré à une pression partielle de CO_2 de 40 millimètres de Hg. En opérant différemment on ne peut obtenir qu'un chiffre inférieur à la valeur exacte de la réserve alcaline. Voici la cause de cette erreur possible : le sang exposé à l'air perd assez rapidement sous forme de CO_2 une partie de son acide carbonique libre. Cette perte de CO_3H^2 , produite avant la centrifugation, entraîne une diminution des bicarbonates (le rapport $\frac{\text{CO}_3\text{H}^2}{\text{CO}_3\text{BH}}$

gardant une valeur constante par suite de l'action régulatrice du sang). Les bicarbonates libèrent donc des ions alcalins qui se combinent d'une part avec les protéines et d'autre part avec les ions Cl qui passent des globules dans le plasma, suivant les lois de l'équilibre de Donnan (v.p.57). Si l'on centrifuge alors, on obtient un plasma dont la concentration en bicarbonates est inférieure à ce qu'elle était au moment du prélèvement et qui ne peut récupérer totalement cette teneur initiale même lorsqu'on le soumet à une pression de CO_2 de 40 millimètres de Hg. A ce moment les globules sont en effet séparés du plasma et l'enrichissement de ce milieu en acide carbonique ne peut déterminer la formation de bicarbonates aux dépens des chlorures alcalins. Il faudrait pour cela que des ions Cl puissent pénétrer dans les globules. Mais ceux-ci ne sont plus en contact avec le plasma, et cette migration est par suite impossible. Dans ce cas le plasma ne peut donc disposer que des bases unies aux protéines pour augmenter le taux de ses bicarbonates. Un plasma ainsi recueilli constitue ce qu'on appelle un *plasma séparé*.

Au lieu d'opérer comme précédemment, si l'on centrifuge au contraire un échantillon de sang alors qu'il se trouve soumis à une pression de CO_2 de 40 millimètres de Hg, les protéines ne sont pas seuls à participer au processus d'enrichissement du plasma en bicarbonates. Les globules interviennent également. Grâce à leur présence les chlorures peuvent céder une partie de leurs bases à l'acide carbonique et la réserve alcaline présente une valeur intégrale. Le plasma produit dans ces conditions est un *plasma vrai*.

La mesure des concentrations en bicarbonates de plusieurs échantillons de sang que l'on a centrifugés à des pressions diverses de CO_2 permet de tracer une courbe de fixation de l'acide carbonique pour un plasma vrai. Une telle courbe pos-

sède une allure tout à fait semblable à celle de la figure (fig. IV). Par contre si l'on opère sur des échantillons de plasma séparé fourni par le même sang on obtient une courbe différente, plus horizontale dans son ensemble, et qui coupe la précédente en un point déterminé (Joffe et Poulton) (68).

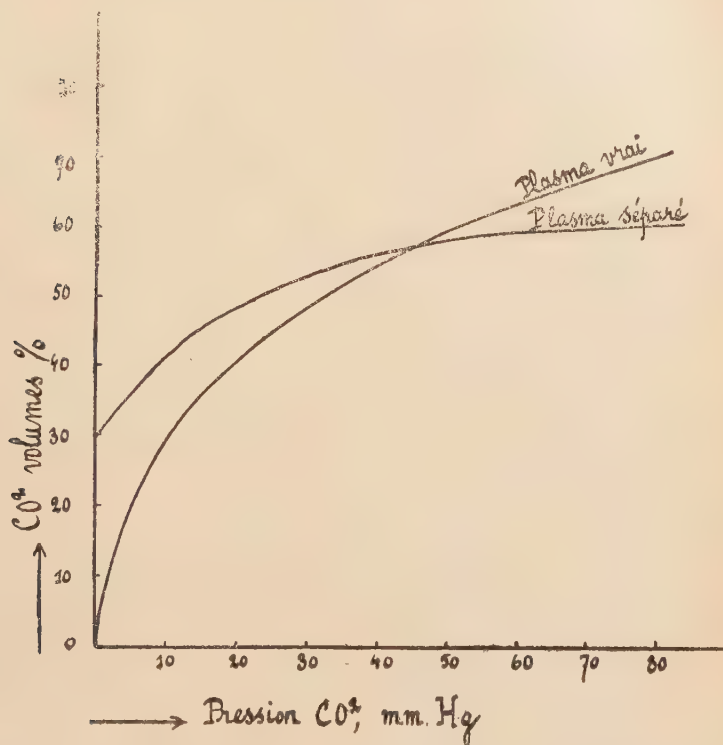


Fig. V

Courbes de dissociation du plasma vrai et du plasma séparé.
D'après Joffe et Poulton.

La pression partielle du gaz carbonique du sang veineux est normalement comprise entre 34 et 49 millimètres de Hg [Bigwood] (12). Telle que l'a définie Van Slyke la réserve alcaline (capacité du plasma en CO₂ à 40 millimètres de pression) ne correspond donc pas toujours exactement à la valeur que présente « in vivo » la concentration en bicarbonates du plasma sanguin. L'examen de la figure (fig. V), montre clairement ce désaccord pour toutes les pressions de CO₂ supérieures ou inférieures à

46 millimètres de Hg. L'erreur que l'on peut ainsi commettre devient naturellement plus considérable au cours de certains états pathologiques dans lesquels le sang veineux présente des pressions normales de CO_2 . C'est pourquoi, pour être précis il est essentiel d'établir une distinction entre la *teneur réelle en bicarbonates* (Bigwood) et la *réserve alcaline du plasma*. Le premier de ces termes s'applique à la masse des bicarbonates contenus dans le plasma au moment de la prise de sang; le second représente les bicarbonates existant dans ce même plasma pour une pression étalon de CO_2 de 40 millimètres de Hg.

La teneur réelle en bicarbonates, aussi facilement mesurable que la réserve alcaline, présente sur celle-ci l'avantage de renseigner plus exactement sur le taux des bicarbonates contenus dans le plasma du sang circulant. Nous donnerons plus loin la technique employée pour cette mesure.

Dans le sang veineux, la teneur normale en bicarbonates varie de 51 à 65 volumes % de CO_2 . La moyenne (57%) est de 3 volumes % plus basse que celle de la réserve alcaline normale. La teneur réelle en bicarbonates diffère donc sensiblement de la réserve alcaline.

Cependant, l'expression de réserve alcaline sert le plus souvent à exprimer l'une ou l'autre de ces capacités en bicarbonates. C'est qu'en effet, on attribue couramment à ce terme, un sens tout à fait général qui ne tient nullement compte des précisions formulées dans la définition de Van Slyke. Envisagée à ce point de vue la réserve alcaline représente la provision de bicarbonates utilisable pour la compensation immédiate d'une acidose possible, sans impliquer les conditions dans lesquelles sa mesure doit être effectuée.

D'autres locutions telles que: «alcali en service» et «alcali disponible» (alkali in use et available alkali des Anglo-américains) ont été proposées pour désigner la même concentration en bicarbonates du plasma. En général elles ne sont que rarement employées tout au moins en France, où le terme de réserve alcaline est pratiquement le seul dont on fasse usage.

CHAPITRE V

MODALITÉS DU DÉSÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE DU SANG

Nous savons que l'équilibre de la réaction humorale dépend directement du rapport qui existe entre le taux de l'acide carbonique et celui des bicarbonates du sang. Les équations de Henderson:

$$\text{Ch} = K_1 \frac{[\text{CO}^3\text{H}^2]}{[\text{CO}^3\text{BH}]}$$

et de Hasselbach:

$$\text{Ph} = \text{pK}_1 + ,\text{og.} \frac{[\text{CO}^3\text{BH}]}{[\text{CO}^3\text{H}^2]}$$

qui représentent cet équilibre, permettent d'en étudier les variations possibles à l'état physiologique ou pathologique.

Nous avons déjà vu que l'acidose correspond à une augmentation de la valeur du rapport $\frac{[\text{CO}^3\text{H}^2]}{[\text{CO}^3\text{BH}]}$ entraînant une élévation de l'acidité ionique du sang; et que l'alcalose consiste au contraire en la diminution de cette acidité par un mécanisme inverse. D'après cette définition il n'y aurait acidose ou alcalose que lorsque le sang devient plus acide ou plus alcalin. Cependant ces termes comportent habituellement une signification plus large encore. On les applique également en effet à des états qui ne s'accompagnent pas d'une variation sensible de la réaction humorale mais qui présentent une ébauche de déséquilibre compensée par la régulation neutralisatrice de l'organisme. Ces états ont été mis en évidence par la mesure de la tension du CO^2 alvéolaire et celle du CO^2 sanguin, avant qu'on ne possédât des méthodes susceptibles de déterminer exactement la concentration en ions H des liquides biologiques. Ils sont caractérisés par des modifications qui portent à la fois sur la concentration de l'acide car-

bonique libre et sur celle des bicarbonates mais de telle sorte que le rapport $\frac{[\text{CO}^3 \text{H}^2]}{[\text{CO}^3 \text{BH}]}$ garde sa valeur normale (environ $\frac{1}{20}$).

Ces formes incomplètes d'acidose ou d'alcalose portent le nom habituel d'*acidose* ou d'*alcalose compensées* (Van Slyke). Par opposition on appelle *acidose* ou *alcalose décompensées* les états dans lesquels la réaction sanguine se trouve altérée malgré toute l'efficacité du mécanisme régulateur, qui ne peut que neutraliser et éliminer une partie des acides ou des bases accumulées dans l'organisme.

En somme, lorsque seule la réserve alcaline est anormalement modifiée il y a acidose ou alcalose compensée; lorsque la variation porte en même temps sur le Ph du sang il y a acidose ou alcalose décompensée.

En dehors de ces caractères généraux qui ne permettent que de distinguer les différentes acidoses ou alcaloses suivant le degré de leur intensité on peut établir une classification plus intéressante basée sur les diverses modalités du déséquilibre acidobasique du sang. C'est dans ce but que l'on emploie fréquemment les termes d'acidoses et d'alcaloses « gazeuses » ou « non gazeuses », pour indiquer que l'action perturbatrice initiale affecte l'acide carbonique libre (acide volatil) ou les bicarbonates. Ainsi les troubles asphyxiques (de la tuberculose pulmonaire étendue ou de la pneumonie par exemple) sont généralement accompagnés d'une acidose gazeuse déterminée par l'augmentation primitive de l'acide carbonique du sang. Il y a au contraire acidose non gazeuse lorsque l'équilibre acido-alcalin du sang est troublé par un excès d'acides fixes (tels que les acides β oxybutyrique et diacétique) qui interviennent en diminuant la teneur en bicarbonates.

Les alcaloses gazeuses et non gazeuses relèvent de processus identiques aux précédents. Les premières sont dues à une élévation de la réserve alcaline; les secondes à un abaissement de cette réserve.

Il existe ainsi quatre types principaux du déséquilibre acide-base que l'on peut schématiser de la façon suivante en caractérisant par les signes $\pm$ les termes du rapport $\frac{[\text{CO}^3 \text{H}^2]}{[\text{CO}^3 \text{BH}]}$ sur lesquels porte la modification initiale.

- 1° $\frac{+ [\text{CO}^3\text{H}^2]}{[\text{CO}^3\text{BH}]} \rightarrow$ Acidose gazeuse par augmentation initiale de $[\text{CO}^3\text{H}^2]$ (acide volatil).
- 2° $\frac{[\text{CO}^3\text{H}^2]}{- [\text{CO}^3\text{BH}]} \rightarrow$ Acidose non gazeuse par diminution initiale de $[\text{CO}^3\text{BH}]$ par des acides fixes.
- 3° $\frac{- [\text{CO}^3\text{H}^2]}{[\text{CO}^3\text{BH}]} \rightarrow$ Alcalose gazeuse par diminution initiale de $[\text{CO}^3\text{H}^2]$ (acide volatil).
- 4° $\frac{[\text{CO}^3\text{H}^2]}{+ [\text{CO}^3\text{BH}]} \rightarrow$ Alcalose non gazeuse par augmentation initiale de $[\text{CO}^3\text{BH}]$ par des bases alcalines.

Dans chacun de ces cas il y a compensation ou décompensation suivant que le rapport $\frac{[\text{CO}^3\text{H}^2]}{[\text{CO}^3\text{BH}]}$ présente une valeur voisine de $\frac{1}{20}$ ($\text{Ph} = 7,30$ à $7,40$) ou une valeur franchement différente ($\text{Ph} < 7,30$ ou $\text{Ph} > 7,40$).

Il convient de remarquer que dans l'acidose gazeuse compensée la concentration $[\text{CO}^3\text{BH}]$ (c-à-d. la réserve alcaline) est supérieure à la normale bien qu'il y ait acidose. Le phénomène inverse se produit en cas d'alcalose gazeuse compensée: la réserve alcaline est diminuée et cependant il y a alcalose. On voit donc que la mesure isolée des bicarbonates du sang ne permet pas à elle seule de caractériser les états d'acidose ou d'alcalose. Il faut y adjoindre la détermination du Ph sanguin.

Voici quelques exemples des différentes formes d'acidose ou d'alcalose indiquées ci-dessus.

Acidose gazeuse. — Le type le plus pur de cette forme d'acidose peut être obtenu expérimentalement en faisant respirer un sujet dans une atmosphère riche en CO^2 .

A l'état pathologique cette acidose existe chaque fois qu'il y a rétention de l'acide carbonique du sang par insuffisance de la ventilation pulmonaire. On l'a signalée dans la tuberculose (Dautrebande) (26) et dans l'emphysème pulmonaires (Scott) (115), dans la pneumonie lobaire aiguë (Means, Bock et Woodwell) (102). Elle doit exister également dans tous les cas d'asphyxie mécanique. La parésie du centre respiratoire occasionnée par la morphine produit une acidose semblable (Hasselbach)

(54). Dans ce cas, le centre nerveux perd une partie de sa sensibilité vis-à-vis de l'excitation acide et le taux du gaz carbonique s'élève progressivement dans le torrent circulatoire.

Acidose non gazeuse. — L'acidose diabétique est un exemple typique de cette forme du déséquilibre acide-base. Les acides diacétique et β oxybutyrique qui la déterminent sont des acides fixes relativement forts. D'autre part leur production incessante devient fréquemment très abondante (50,100 gr. et même plus par 24 heures). On comprend par suite que la réserve en bicarbonates soit parfois presque totalement épuisée dans les périodes critiques de cette affection (jusqu'à 10 vol. % de CO_2 au lieu de 50 à 65).

L'organisme réagit contre l'invasion continue d'acides en faisant appel à tous les mécanismes de la neutralisation sanguine: la ventilation pulmonaire augmente pour favoriser la volatilisation du gaz carbonique et compenser ainsi le déficit des bicarbonates ; le rein et le foie accroissent leur production d'ammoniaque pour épargner la réserve des bases ; l'élimination urinaire des ions hydrogène devient plus active. Cependant la compensation de l'acidose n'est souvent que très imparfaite chez les diabétiques graves. Ces malades qui ne possèdent qu'une faible provision de bicarbonates pour lutter contre l'intoxication acide, restent ainsi à la merci d'une défaillance des fonctions organiques de la régulation humorale ou d'un brusque accroissement du débit des corps acétoniques. C'est dans ces conditions que la décompensation apparaît habituellement. Dans le coma elle peut être complète. Bigwood (12) a pu observer un Ph de 6,85 dans le plasma d'un diabétique deux heures avant sa mort. Ce chiffre est d'ailleurs exceptionnel ; il est en effet très rare de constater un Ph inférieur à 7 avant la mort.

L'acidose des néphrites peut être classée dans cette catégorie de déséquilibre acide-base. Là encore, il y a épuisement du sang en bicarbonates par accumulation d'acides fixes dans l'organisme. Cependant le processus acidotique n'est pas absolument le même que dans le cas précédent. Alors que l'acidose diabétique relève d'une production anormale de substances acides, l'acidose des néphrites est au contraire due à la rétention des composés acides qui prennent naissance au cours du métabolisme normal. Cette forme d'acidose que l'on rencontre principalement dans

les néphrites chroniques est souvent bien compensée grâce à l'hyperventilation pulmonaire.

L'acidose non gazeuse se rencontre également au cours de l'athrepsie (Howland et Marriott)(62)(Schloss et Harrington)(114) et d'une façon générale dans tous les états diarrhéiques prononcés. Dans ces cas la diminution de la réserve alcaline tient sans doute à une élimination exagérée de bases par la voie intestinale.

On peut considérer aussi comme acidoses non gazeuses, les acidoses produites par l'exercice musculaire intensif et prolongé (formation d'acide lactique dans les muscles en travail) ou par l'ingestion d'acides minéraux forts.

Alcalose gazeuse. — Cet état se trouve réalisé par l'hyperventilation pulmonaire. L'étude de l'alcalose gazeuse produite par hyperpnée volontaire a montré que dans cette forme la décompensation est rapidement atteinte (Davies, Haldane et Kennaway) (29) (Collip et Backus) (21) (Grant et Coldman) (47).

Cette décompensation peut être extrême et aboutir à la tétanie généralisée. Le même état se rencontre également mais sous une forme ordinairement bien compensée dans le mal des montagnes et dans tous les états pathologiques où il y a manque d'oxygène (Anémies aiguës. Hémorragies graves. Intoxication à l'oxyde de carbone). Dans ces cas l'hyperventilation pulmonaire, par « soif d'air » détermine l'alcalose en favorisant l'élimination de l'acide carbonique du sang.

Alcalose non gazeuse. — Une alcalose non gazeuse nettement décompensée, peut être produite par absorption ou injection intraveineuse de fortes doses de bicarbonate de soude ou d'autres sels alcalins (Howland (61) Harrop et Binger (53)). Une alcalose semblable mais beaucoup plus atténuée apparaît à l'état physiologique durant la période de digestion (Dodds (35). Elle résulte de la mise en liberté d'ions Na au cours de la formation de l'acide chlorhydrique gastrique aux dépens des chlorures sanguins. En clinique on peut constater de fortes alcaloses reconnaissant une origine analogue chez les malades présentant des vomissements répétés avec hypersécrétion gastrique (Hypersécrétion chlorhydropepsique. Sténose du pylore).

Telles sont les modalités les plus habituelles du déséquilibre acide-base du sang. Cependant nous devons signaler qu'en dehors des quatre types fondamentaux précédents, il existe dans cer-

tains états pathologiques (états de « choc », épilepsie essentielle, tétanie infantile) des acidoses ou des alcaloses caractérisées par des fluctuations en sens opposé de l'acide carbonique et des bicarbonates, et non compensées par la régulation neutralisatrice, qui semble faire complètement défaut. Ces dysrégulations complexes pour lesquelles une intoxication acide ou alcaline ne paraît pas en cause, sont difficilement explicables dans l'état actuel de nos connaissances.

DEUXIÈME PARTIE

MESURE DU DÉSÉQUILIBRE ACIDE BASE SANGUIN DANS L'ACIDOSE DIABÉTIQUE

I

TECHNIQUES ADOPTÉES POUR LA DÉTERMINATION DE L'ACIDITÉ IONIQUE ET DE LA RÉSERVE ALCALINE DU PLASMA

Il existe d'assez nombreuses méthodes permettant d'apprécier le déséquilibre acide-base du sang qui caractérise les états d'acidose. Les unes sont des méthodes indirectes qui reposent soit sur la mesure de la tension du CO_2 alvéolaire (Méth. de Haldane et Priestley. Méth. de Fridericia) soit sur la détermination de la teneur des urines en composés acides (Recherche du Ph urinaire, de l'acidité apparente; dosage des acides organiques, des acides cétoniques, etc) ou en ammoniacque (Dosage de l'ammoniacque urinaire, mesure du coefficient ammoniacal de Hasselbach). Les autres sont des méthodes directes qui cherchent à déterminer sur des échantillons de sang prélevés dans de bonnes conditions l'acidité ionique et la réserve alcaline de ce milieu. Ces procédés immédiats sont les seuls qui puissent renseigner avec exactitude sur la valeur de la réaction humorale. Ainsi que nous l'avons déjà signalé, la mesure du Ph sanguin est insuffisante à elle seule pour mettre en évidence les états d'acidose compensée. C'est pourquoi il est indispensable d'effectuer en même temps la recherche de la réserve alcaline.

Les méthodes électrométriques pour la détermination du Ph sanguin sont en général très précises mais elles présentent l'incon-

vénient de nécessiter un appareillage coûteux et de comporter des manipulations délicates. Quoique moins précises les méthodes colorimétriques peuvent fournir elles-mêmes d'excellents résultats. Elles ont l'avantage d'être relativement simples et peu coûteuses. Nous décrirons en détail, plus loin, la technique de Cullen (22) que nous avons adoptée pour nos recherches. Cette technique constitue à l'heure actuelle le procédé de choix pour effectuer la mesure du Ph sanguin dans un laboratoire de clinique. La méthode de Lévy, Rowntree et Marriott (93), ainsi que celle de Dale et Evans (24), sont beaucoup moins fidèles. Elles utilisent en effet le produit de dialyse du plasma sanguin qui présente un Ph ne correspondant qu'approximativement à celui du plasma vrai (par suite du phénomène de Donnan qu'elles mettent en jeu par la dialyse). Nous ne ferons que citer ici la méthode graphique de Christiansen, Douglas et Haldane (18) et celle de Barcroft (7) qui présentent l'inconvénient d'être particulièrement laborieuses.

Pour la mesure de la réserve alcaline, le procédé le plus courant est constitué par la méthode gazométrique de Van Slyke (120) qui fournit le CO_2 total contenu dans 1 centimètre cube de plasma. Connaissant ce volume de gaz carbonique et le Ph du sang on obtient facilement par calcul le taux des bicarbonates en utilisant l'équation de Henderson-Hasselbach.

Nous donnerons par la suite la description complète de cette technique dont nous avons pu vérifier la valeur en pratiquant un grand nombre de déterminations sur le sang de sujets normaux pris comme témoins.

La première méthode gazométrique de Van Slyke qui donne la réserve alcaline proprement dite (v. p. 72) n'est plus guère employée. Les méthodes colorimétriques permettant la mesure des bicarbonates du plasma (Méth. de Van Slyke, Cullen et Stillmann) (124). (Méth. de Guillaumin) (50) sont des méthodes moins directes.

Mesure du Ph sanguin par la méthode colorimétrique de Cullen (22)

Principe de la méthode. — Par ponction veineuse, on prélève 15 à 20 centimètres cubes de sang que l'on recueille et que l'on centrifuge à l'abri de l'air sous une couche d'huile de paraffine

pour éviter toute déperdition d'acide carbonique. En opérant dans ces conditions, on sépare le plasma alors que le sang est soumis à une pression de CO_2 identique à celle qui existe *in vivo*. La mesure du Ph effectuée sur ce plasma fournit donc directement l'acidité ionique que présente le sang circulant au moment du prélèvement. On opère cette mesure en comparant à une échelle colorée de tubes étalons la teinte obtenue par l'addition d'une certaine quantité d'indicateur (rouge de phénol) dans un volume défini de plasma dilué avec du sérum physiologique neutre. L'erreur initiale causée par la coloration du plasma est compensée en utilisant la technique de comparaison de Walpole (131). Une formule de correction tenant compte de l'erreur due à la dilution, à la température et aux protéines plasmatiques donne finalement le Ph *in vivo* à 38° .

De même que toutes les méthodes permettant la mesure du Ph sanguin la méthode de Cullen nécessite de nombreuses précautions si l'on veut obtenir des résultats précis ; nous les signalons au fur et à mesure de notre description.

La technique que nous donnons comprend les perfectionnements apportés par Bigwood ; nous y avons ajouté nous-même quelques modifications très légères .

Préparation des tubes étalons. — L'échelle étalon que l'on utilise correspond à la gamme des Ph compris entre Ph 7,00 et Ph 7,80. Elle est constituée par 17 tubes de mélange tampons ; il existe une différence de Ph 0,05 entre deux tubes voisins. Les mélanges tampons sont obtenus à partir de deux solutions $\frac{M}{15}$

de phosphate monopotassique ($\text{PO}_4 \text{KH}^2$) et de phosphate disodique ($\text{PO}_4 \text{Na}^2\text{H}$). Avant de préparer ces solutions nous croyons qu'il y a avantage à purifier les sels que l'on emploie, quelle que soit leur provenance. On leur fait donc subir 2 ou 3 cristallisations successives. Puis on les fait passer à l'état anhydre en les maintenant à l'étuve à 100° jusqu'à poids constant. Les sels obtenus doivent être conservés à l'abri de l'air et de la lumière. Les proportions à utiliser pour préparer les deux solutions de phosphates sont :

$\text{PO}_4 \text{Na}^2\text{H}$ anhydre 9 gr. 47 par litre ou 4 gr. 735 pour 500 centimètres cubes d'eau (¹).

1, On peut utiliser si l'on veut le sel de Soerensen $\text{PO}_4 \text{Na}^2\text{H}$, $2\text{H}^2\text{O}$ obtenu à

PO^4KH^2 anhydre 9 gr. 08 par litre ou 0 gr. 908 pour 100 centimètres cubes d'eau.

Il est préférable de ne pas préparer de trop grandes quantités de solutions à la fois à cause du champignonnement; 500 centimètres cubes de la solution alcaline et 100 centimètres cubes de la solution acide sont des quantités suffisantes.

L'eau bidistillée que l'on emploie doit être privée de CO^2 . Pour cela on fait bouillir cette eau pendant cinq minutes dans un ballon en verre neutre. Aussitôt après avoir arrêté l'ébullition on bouche avec un bouchon de caoutchouc et on laisse refroidir. Une partie de l'eau encore chaude est versée dans un ballon jaugé contenant le phosphate à dissoudre. Après dissolution, on refroidit puis on complète au volume voulu. Si l'on désire opérer avec une grande précision il est alors nécessaire de contrôler de Ph des solutions stocks obtenues en se servant d'un appareil électrométrique tel que celui de Kling et Lassieur ou celui de Berthelot. Le Ph doit être très voisin ($\pm 0,02$) de 9,24 pour la solution alcaline et de 4,55 pour la solution acide.

Le tableau suivant fournit les volumes de solutions stocks nécessaires pour obtenir les mélanges tampons que doivent contenir les 17 tubes étalons. Chaque tube reçoit 9 centimètres cubes de mélange.

Ph. du mélange- tampon	CC. Sol. M/15 de $\text{Po}^4\text{Na}^2\text{H}$	CC. Sol. M/15 de Po^4KH^2	Ph. du mélange- tampon	CC. Sol. M/15 de $\text{Po}^4\text{Na}^2\text{H}$	CC. Sol. M/15 de Po^4KH^2
7,00	5,499	3,501	7,45	7,425	1,575
7,05	5,751	3,249	7,50	7,569	1,431
7,10	5,994	3,006	7,55	7,713	1,287
7,15	6,228	2,772	7,60	7,830	1,170
7,20	6,480	2,520	7,65	7,938	1,062
7,25	6,696	2,304	7,70	8,046	0,954
7,30	6,912	2,088	7,75	8,145	0,855
7,35	7,101	1,899	7,80	8,235	0,765
7,40	7,272	1,728			

Les mélanges se font au moyen de pipettes ou de burettes de 5 centimètres cubes graduées au centième de centimètre cube.

Après la préparation des mélanges les ballons(en verre neutre) renfermant les solutions stocks seront bouchés hermétiquement

partir du sel usuel qu'on laisse s'effleurir à l'air durant plusieurs semaines. La proportion équivalente est de 11 gr. 87 par litre au lieu de 9 gr. 47.

et mis à la glacière. Ils doivent être retirés de la glacière quelques heures avant l'emploi. Les solutions stocks doivent être renouvelées au moins tous les mois; il est bon de contrôler leur Ph chaque fois qu'on les utilise pour la préparation de nouveaux mélanges étalons.

Les tubes contenant le mélange doivent être en verre neutre, non coloré et à paroi mince (tubes en « Boromica » p. exemple). Les tubes en « Pyrex » qui sont épais et légèrement colorés ne peuvent convenir.

Il est absolument nécessaire que le diamètre interne des tubes soit de 16 à 18 millimètres. Le mieux est de se procurer une centaine de tubes possédant un diamètre moyen de 17 millimètres et de les sélectionner en versant dans chacun un volume de 15 centimètres cubes d'eau. Les tubes présentant une même hauteur de liquide, peuvent être considérés comme identiques. Ces tubes doivent être lavés à l'eau distillée, puis séchés avant de recevoir les mélanges tampons. Une fois les mélanges faits dans les tubes, il vade soi que l'on inscrit sur chacun le Ph correspondant. Chaque tube reçoit alors III gouttes de la solution d'indicateur. On se servira d'un compte-gouttes donnant des gouttes de grosseur moyenne. De plus, le compte-goutte doit toujours être tenu vertical au moment de l'usage afin d'obtenir des gouttes égales. Les tubes sont ensuite bouchés au moyen de bouchons en caoutchouc, puis légèrement agités et gardés à l'abri de la lumière dans un endroit frais. D'après Cullen, les tubes étalons ainsi préparés, ne peuvent être conservés au delà de huit jours. Les mélanges colorés ont en effet tendance à pâlir assez rapidement même lorsqu'on les conserve à l'obscurité. Pour notre part, nous avons pu constater que ces variations de teintes deviennent souvent perceptibles au bout de quelques jours seulement. Aussi nous préférons renouveler tous les trois ou quatre jours les mélanges colorés. On peut d'ailleurs préparer à l'avance deux ou trois séries de mélanges et n'ajouter le colorant qu'au moment de l'emploi d'une nouvelle série.

Préparation de la solution d'indicateur. — L'indicateur que l'on emploie est le rouge de phénol (phénolsulfonephtaléïne). On prépare une solution aqueuse, neutre, de cet indicateur acide, en le dissolvant en proportion définie dans une solution titrée de soude. Les solutions alcooliques ne peuvent convenir à cause des matières protéiques du plasma.

Mélanger dans un mortier 0,1 gr. d'indicateur et 5,7 cc. de NaOH $\frac{\text{N}}{20}$ jusqu'à dissolution complète. Diluer à 25 centimètres cubes. On obtient ainsi une solution mère à 0,4% de phénolsulfonephthalate de soude ne contenant pas d'excès d'acide ou de base. Pour l'usage on emploie une dilution au quart de cette solution mère (c.-à-d à 0,1%). Conserver ces solutions à l'obscurité.

Le rouge de phénol employé doit être aussi pur que possible. La solution de soude doit être pure et exactement titrée. L'eau servant à la dilution doit être neutre. On la prépare comme il a été dit précédemment, par ébullition durant cinq minutes. Après refroidissement elle doit fournir une coloration franchement jaune avec une solution de rouge de phénol (0 gr. 02 dans 100 d'alcool) et avec une solution alcoolique de rouge de méthyle de même concentration. Cette façon de faire est un contrôle suffisant pour vérifier que le Ph est voisin de la neutralité.

Préparation du sérum physiologique. — Pour diluer le plasma on se sert de sérum physiologique à 9 ‰. A vrai dire la

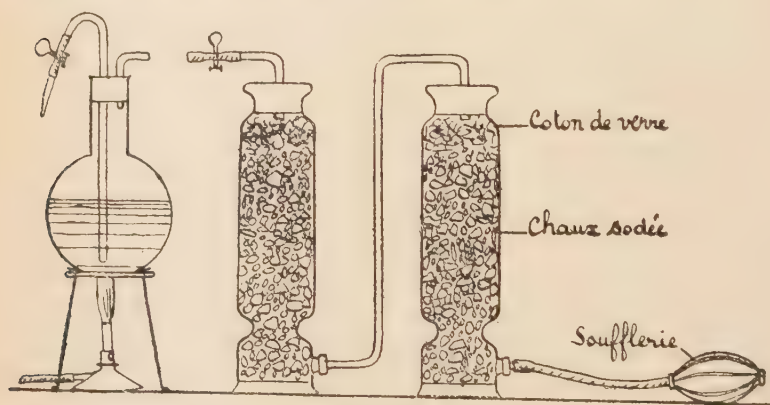


Fig. VI.

concentration de la solution salée peut être légèrement différente. Par contre il est indispensable d'utiliser une solution privée de CO_2 et possédant un Ph proche de 7. Il est donc nécessaire avant de s'en servir de la faire bouillir, de la ramener au volume initial après refroidissement et d'en contrôler le Ph avec le rouge de phénol et le rouge de méthyle. On peut éviter la perte de temps occasionnée par ces manipulations qui doivent être fréquemment répétées, en opérant de la façon suivante. Dans un bal-

lon en verre neutre on introduit 13 gr.50 de Na Cl pur. On y verse 1,5 litre d'eau bidistillée + 20 cc. de même liquide pour compenser approximativement la perte qui se produira par vaporisation. On chauffe jusqu'à l'ébullition que l'on maintient cinq minutes. Après avoir éteint on bouche aussitôt le ballon (dont l'air est maintenant remplacé par de la vapeur d'eau) avec un bouchon de pissette dont le grand tube est terminé à sa partie supérieure par un court tuyau de caoutchouc serré dans une pince de Mohr; ce tuyau est prolongé par un tube de verre effilé (fig. VI). L'autre tube de la pissette est mis en communication avec une série d'éprouvettes de Schloesing contenant de la chaux sodée et terminée à l'extrémité opposée par une soufflerie en caoutchouc. On pousse un peu d'air dans le ballon et on laisse refroidir. La chaux sodée retient le CO_2 de l'air introduit. Ce dispositif permet de conserver pendant une semaine environ un sérum physiologique presque totalement privé de CO_2 et possédant un Ph voisin de 7.

Préparation des tubes à centrifuger. — On emploie des tubes à centrifuger en verre neutre et épais de 15 à 17 centimètres cubes de capacité. On verse dans chacun VI gouttes d'une solution d'oxalate neutre de potasse à 12 % que l'on fait évaporer à sec dans l'étuve en maintenant les tubes presque à plat. La solution d'oxalate doit être neutre. Diluée à 5 % elle ne doit pas avoir un Ph supérieur à 7,2.

Prise de sang et centrifugation. — Nous conseillons de se servir d'une seringue en verre neutre pour prélever le sang. Nous avons pu constater en effet que l'alcalinité du verre des seringues ordinaires est susceptible d'introduire une erreur qui peut se chiffrer par une élévation de Ph supérieure à 0,02. On utilisera donc une seringue de 20 centimètres cubes en verre neutre (par exemple en « Pyrex ») lavée auparavant à l'eau distillée et bien séchée. On y fixera une aiguille d'assez fort calibre.

On introduit dans la seringue quelques centimètres cubes d'huile de paraffine neutre. La seringue étant maintenue verticale on abaisse le piston pour huiler les parois. Puis le piston est repoussé à 2 ou 3 millimètres du fond de la seringue afin que le volume compris entre cette limite et l'extrémité effilée de l'aiguille soit entièrement rempli d'huile (sans bulle d'air). On verse également 2 ou 3 centimètres cubes d'huile de paraf-

fine dans un des tubes à centrifuger préparés comme nous l'avons dit. L'huile de paraffine utilisée doit être pure et neutre (le « Nujol » que l'on trouve dans le commerce peut être recommandé). On contrôlera la réaction de l'huile que l'on emploie par agitation avec un volume égal d'eau neutre; celle-ci doit rester sensiblement neutre au rouge de phénol et au rouge de méthyle.

La prise de sang doit être faite alors que le sujet est au repos depuis au moins dix minutes. Un effort musculaire même modéré est en effet capable de faire varier le Ph sanguin dans le sens de l'acidose.

Le sang est prélevé dans une veine du pli du coude, suivant la technique habituelle, mais sans constriction du bras (la stase veineuse déterminant un abaissement du Ph sanguin par accumulation d'acide carbonique). Si le sujet présente des veines difficiles à ponctionner on pourra néanmoins utiliser la constriction mais on ôtera le lien dès que l'aiguille aura pénétré dans la veine et on attendra quelques secondes avant d'aspirer le sang. Le sang recueilli est immédiatement versé dans le tube à centrifuger. Pour éviter au sang tout contact avec l'air, il faut prendre soin de plonger l'extrémité de l'aiguille sous la couche d'huile avant de pousser le piston de la seringue. Pour opérer dans ces conditions le tube à centrifuger doit être tenu incliné au début du transvasement. Le tube doit être presque entièrement rempli par le sang et l'huile qui surnage. On adapte alors sur le tube un bouchon de caoutchouc percé d'un trou. Ce moyen de fermeture permet d'expulser l'air compris entre le bouchon et l'huile. Il ne doit pas rester de bulles d'air au-dessous du bouchon. D'autre part Cullen recommande d'introduire le bouchon suffisamment loin pour que la couche d'huile ne possède que quelques millimètres de hauteur. Enfin le bouchon est lui-même fermé au moyen d'une courte tige en verre, à tête aplatie. Ces diverses précautions ont pour but d'éviter toute perte de CO_2 pendant la centrifugation. Si la couche d'huile de paraffine est en effet suffisante pour éviter un échappement d'acide carbonique lorsque le tube est au repos il n'en est pas de même lorsqu'il est soumis à la centrifugation. Aussi le tube doit-il être fermé hermétiquement au moyen d'un corps solide.

Le tube équilibré, est centrifugé à une vitesse moyenne; cinq minutes de centrifugation suffisent habituellement.

Comparaison colorimétrique. — On choisira 3 tubes à essai, en verre neutre, absolument identiques à ceux qui contiennent les mélanges étalons. Dans un de ces tubes (tube n° 1) on fait tomber VII gouttes de la solution d'indicateur à 0,1% (en employant de préférence le compte-gouttes qui a déjà servi pour verser le colorant dans les solutions étalons; comme précédemment, tenir ce compte-gouttes vertical). Aux VII gouttes précédentes on ajoute 20 centimètres cubes de sérum physiologique neutre. La coloration obtenue doit être très sensiblement comparable à celle du tube étalon de Ph 7,05 (la neutralité étant Ph 7,07). S'il existe une légère différence on ajuste la coloration à celle du tube étalon : pour cela on ajoute I ou II gouttes d'une solution $\frac{N}{100}$ de soude, ou d'acide chlorhydrique suivant que la coloration est trop jaune, ou trop rouge. Lorsqu'on a l'égalité de teinte on recouvre aussitôt le sérum physiologique coloré, d'une couche d'huile de paraffine de 1 centimètre de hauteur, pour le mettre à l'abri de l'air.

Dans un autre tube (tube n° 2) on ne verse que 20 centimètres cubes de sérum physiologique neutre. Le dernier tube (tube n° 3) reçoit 20 centimètres cubes d'eau distillée.

On introduit alors 1 centimètre cube de plasma, dans chacun des deux premiers tubes (tubes n° 1 et 2) Pour prélever le plasma on se sert d'une pipette de 1 centimètre cube graduée à 2 traits. On ne bouchera pas avec le doigt l'extrémité supérieure de la pipette au moment où l'on plonge l'autre extrémité dans le tube à centrifuger, afin que le plasma aspiré soit recouvert d'une légère couche d'huile. Lorsqu'on verse le plasma dans le tube n° 1 l'extrémité inférieure de la pipette doit être située sous la bague d'huile qui surnage. Le plasma introduit dans les tubes 1 et 2 est mélangé au sérum au moyen d'une tige de verre à tête aplatie, que l'on abaisse trois ou quatre fois jusqu'au fond du tube d'un mouvement lent et régulier en maintenant chaque fois la tête de l'agitateur sous l'huile (pour éviter l'introduction de bulles d'air). Pour ces diverses opérations il y a avantage à utiliser une pipette et un agitateur en verre neutre.

On a donc 3 tubes contenant respectivement :

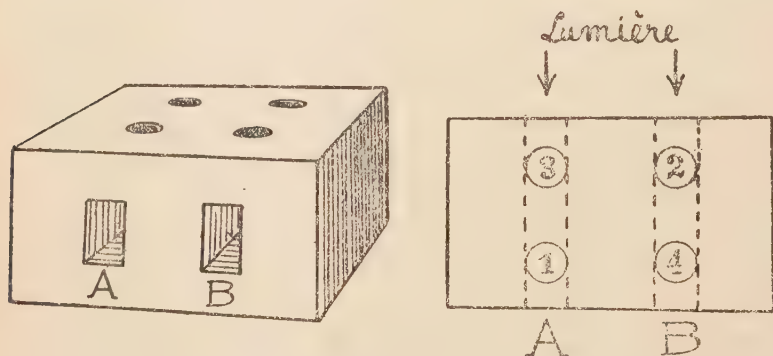
Tube n° 1 : 20 cmc. sérum physiologique + 1 cmc. plasma + colorant.

Tube n° 2: 20 cmc. sérum physiologique + 1 cmc. plasma.

Tube n° 3: 20 cmc. d'eau distillée.

La comparaison colorimétrique se fait en disposant convenablement ces 3 tubes dans un comparateur ainsi qu'un quatrième tube constitué par une des unités de l'échelle étalon :

Tube n° 4 : 9 cmc. mélange tampon de Ph connu + colorant. Le comparateur que l'on utilise se compose d'un bloc de bois percé de 4 trous verticaux disposés sur deux rangs parallèles et dans lesquels on peut placer les tubes à essai; des regards horizontaux permettent d'examiner par transparence deux tubes placés dans l'appareil l'un derrière l'autre. On dispose les tubes correspondant à chaque numéro, suivant le schéma de la (fig.VII) puis on compare les colorations perçues au niveau des orifices A et B en orientant la face opposée de l'appareil vers la lumière d'une fenêtre.



(Dans le schéma de droite le comparateur est vu par en haut).

Fig. VII.

On commence par placer en 4 un des tubes extrêmes de l'échelle étalon, par exemple celui de Ph 7,80. Avec ce tube on constate habituellement une coloration beaucoup plus rouge en B qu'en A.—On fait donc succéder en 4 des tubes étalons de Ph de plus en plus bas jusqu'à ce qu'il y ait égalité de teinte. A ce moment la teinte obtenue par la superposition des tubes 2 (plasma dilué) et 4 (étalon coloré) est optiquement égale à celle que fournit le tube 1 c'est-à-dire le plasma dilué et coloré (le tube 3 étant incolore). La coloration du tube 4 correspond donc à l'acidité ionique du plasma dilué contenu dans le tube 1 (technique de Walpole) En réalité on ne peut obtenir le plus souvent

une égalité parfaite de teinte entre A et B, mais on arrive toujours à déterminer les 2 tubes étalons voisins entre lesquels est comprise la coloration optima.

Par approximation on en fixe le Ph correspondant.

Avec un peu d'habitude la lecture peut être faite avec la précision de $\text{Ph} \pm 0,02$.

La comparaison colorimétrique doit être effectuée dans l'heure qui suit le prélèvement du sang.

Formule de correction. — La mesure précédente ne donne pas le Ph du plasma *in vivo* à 38°. Pour obtenir cette valeur il est nécessaire de rectifier le Ph trouvé par un facteur de correction approprié à la dilution du plasma et à la température ambiante (t°) à laquelle on a opéré. Ce facteur de correction doit également tenir compte de l'erreur due aux protéines plasmatiques qui modifient dans une certaine mesure la coloration du tube 1.

Pour le plasma humain le formule à appliquer est la suivante :

$$\text{Ph } 38^\circ = \text{Ph } t^\circ + 0,01 (t^\circ - 20^\circ) - 0,22.$$

Le plasma qui n'a pas été employé doit être conservé. Il servira à la détermination de la réserve alcaline.

Mesure de la réserve alcaline du plasma sanguin par la méthode gazométrique de Van Slyke (116)

Principe de la méthode. — On utilise la pipette à gaz de Van Slyke.

Dans une ampoule de cet appareil, entièrement remplie de mercure, on introduit 1 centimètre cube de plasma. On y ajoute 1 centimètre cube d'eau distillée et 0,5 cc. d'une solution étendue d'acide sulfurique. Le vide est ensuite fait dans l'ampoule en abaissant la surface du mercure jusqu'à un niveau fixe. Sous l'action du vide et de l'acide sulfurique, le CO_2 du plasma est mis en liberté. On favorise ce dégagement gazeux par agitation de l'appareil. Un dispositif spécial permet alors de séparer le liquide du gaz dégagé et de mesurer sur le mercure le volume occupé par le gaz à la pression atmosphérique et à la température du moment. Le volume ainsi trouvé est ramené par calcul au volume correspondant à 0° et 760 millimètres de pression. Le chiffre obtenu donne en

volume le CO_2 libre et combiné contenu dans 1 centimètre cube de plasma. Connaissant ce volume (CO_2 total) et le Ph du plasma on détermine le taux des bicarbonates c'est-à-dire la réserve alcaline, en utilisant l'équation de Henderson Hasselbach.

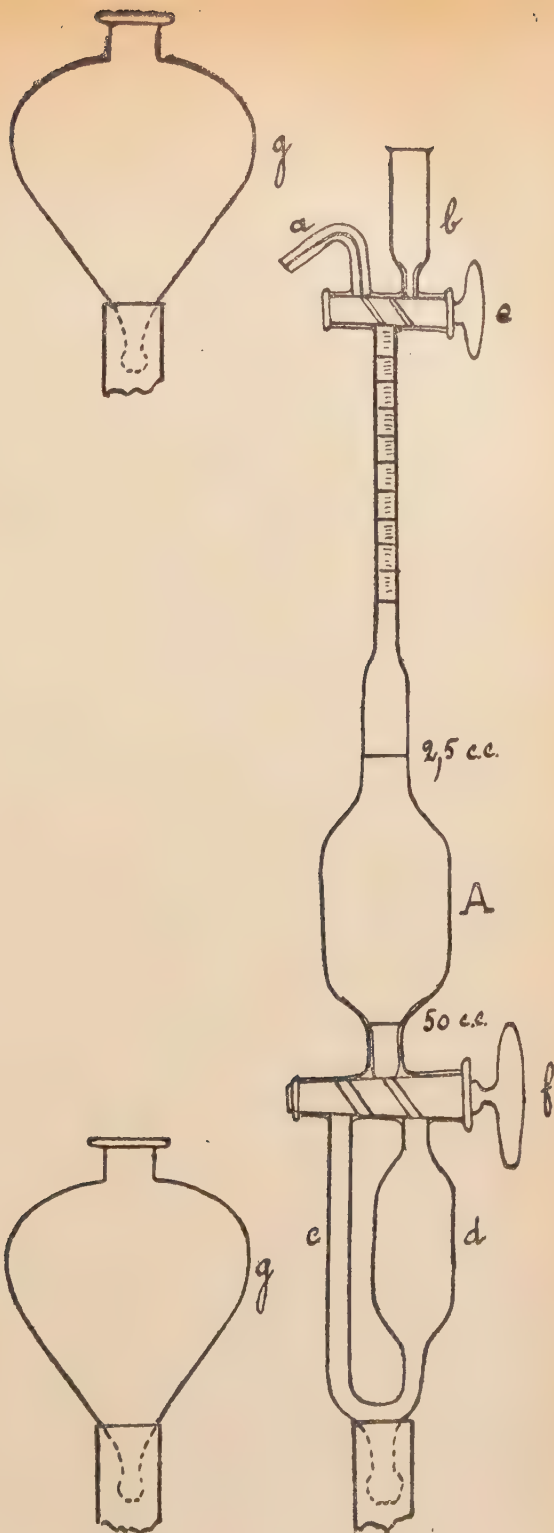
En réalité le gaz carbonique extrait du plasma par l'opération précédente ne représente que la majeure partie mais non la totalité du CO_2 plasmatique. D'autre part l'eau et la solution acide introduites dans l'appareil contiennent une certaine quantité d'air dissous qui se libère sous l'action du vide et se trouve ainsi comprise dans le volume mesuré. Nous montrerons plus loin comment ces erreurs peuvent être très exactement corrigées par calcul. Auparavant nous indiquerons la technique de la mesure.

Appareil gazométrique de Van Slyke. — L'appareil à gaz de Van Slyke (fig. VIII) se compose d'une ampoule principale A terminée à sa partie supérieure par un tube capillaire gradué d'une contenance de 1 centimètre cube. Chaque division représente 0,02 cc. La portion sous jacente à l'échelle graduée porte elle-même un trait de jauge correspondant à un volume de 2,5 cc. Au niveau de la partie inférieure de l'ampoule un autre trait de jauge marque un volume de 50 centimètres cubes. Le tube capillaire gradué est immédiatement surmonté par un robinet à 2 voies, *e*, qui permet de faire communiquer l'ampoule A soit avec un tube d'échappement, *a*, soit avec une cupule *b*. Cette cupule est raccordée au robinet par un court tube capillaire. Au-dessous du trait de jauge de 50 centimètres cubes un second robinet à 2 voies, *f*, permet également de relier A avec l'une ou l'autre branche d'un tube en U. La branche de droite *d*, est légèrement renflée en ampoule. L'anse du tube en U porte une courte tubulure sur laquelle est adaptée un épais tuyau de caoutchouc ayant à peu près 90 centimètres de longueur. L'autre extrémité du tube en caoutchouc est terminée par un bulbe en verre *g*, portant une ouverture à sa partie supérieure.

L'ensemble des pièces en verre constituant la pipette à gaz est fixé sur un cadre en bois qui est lui-même accroché à un support. Deux anneaux ouverts, vissés sur ce support permettent de placer le bulbe *g* soit au-dessus du robinet *e* (position 1) soit au-dessous du robinet *f* (position 2)

Avant de se servir de l'appareil on s'assurera que les deux robinets sont suffisamment graissés pour qu'il n'y ait pas d'en-

Position 1



Position 2

Fig. VIII

trée d'air à leur niveau lorsqu'on fera le vide. Les bouchons de robinets seront maintenus avec de forts élastiques. Le tuyau de caoutchouc doit être solidement adapté au bulbe *g* et à la du tubulure du tube en *U*.

Montage et contrôle de l'appareil. — Les deux robinets sont tournés de façon que l'ampoule *A* communique avec *b* et *d*. Le bulbe *g* étant mis en position 2 on y verse du mercure jusqu'à ce que l'ampoule *d* soit presque totalement remplie. Puis on élève le bulbe en position 1. Le mercure monte dans l'ampoule *A*. Avant qu'il ne l'ait remplie complètement on tourne d'un demi-tour le bouchon du robinet *f*. De cette façon le mercure chasse de *c* la couche d'air qui y était restée emprisonnée. On ferme le robinet *e* dès que le niveau du mercure a atteint le fond de la cupule. Le capillaire de la cupule doit être entièrement rempli.

L'appareil étant plein de mercure il est alors nécessaire de vérifier qu'il n'y reste pas d'air et qu'il n'y en pénètre pas lorsqu'on fait le vide. Pour cela on abaisse le bulbe *g* à 80 centimètres environ au-dessous de la position 2 (position 3) c'est-à-dire franchement au-dessous du niveau de la table qui porte l'appareil. Le niveau du mercure descend dans *A* puis dans *c*. Lorsqu'il atteint la partie inférieure du tube *c* on remonte le bulbe en position 1. Quand le mercure a pénétré à nouveau dans l'ampoule *A* on tourne d'un demi-tour le robinet *f* pour que l'air qui peut être contenu en *d* soit entraîné. Si l'appareil est libre de gaz le mercure s'élève rapidement dans l'ampoule *A* puis dans le tube gradué et vient heurter le robinet supérieur en donnant un claquement métallique de sonorité aiguë. Si au contraire l'appareil n'est pas encore vide d'air le bruit obtenu est un son pneumatique sourd et une bulle de gaz reste comprise entre le mercure et le robinet. Dans ce cas après avoir chassé la bulle d'air en laissant couler une petite quantité de mercure par le tube d'échappement *a*, on recommence la manœuvre précédente jusqu'à ce qu'on ait la certitude qu'il n'y a plus d'air dans l'appareil. Lorsqu'on monte l'appareil pour la première fois, 10 à 20 manœuvres sont habituellement nécessaires pour que l'air soit expulsé en totalité. Par la suite le contrôle est obtenu très rapidement en une ou deux manœuvres si l'appareil a été soigneusement vidé d'air après son montage et si les robinets sont bien étanches.

Mesure de CO² plasmatique. — Le plasma que l'on utilise doit

être obtenu dans les mêmes conditions que celui dont on se sert pour la détermination du Ph sanguin (voir chapitre précédent). On opérera donc sur le volume de plasma resté inemployé pour cette mesure.

L'appareil ayant été contrôlé comme nous l'avons dit, on lave la cupule du haut avec 2 ou 3 centimètres cubes d'une solution ammoniacale, non carbonatée ⁽¹⁾ à 1 % environ. Cette opération a pour but de donner une réaction alcaline aux parois de la cupule. Ces parois peuvent en effet posséder une réaction acide par suite du passage de la solution sulfurique au cours de mesures antérieures. S'il en était ainsi le plasma versé dans la cupule dégagerait une partie de son CO_2 avant d'être introduit dans l'ampoule à gaz. La réaction alcaline fournie par le lavage ammoniacal évite la décomposition des bicarbonates du plasma. De plus après ce lavage il reste sur la paroi de verre une quantité suffisante d'ammoniaque pour que l'acide carbonique libre du plasma passe en grande partie à l'état de sel. La solution d'ammoniaque est retirée de la cupule au moyen d'un tampon de ouate propre, monté sur un fil de fer.

On verse alors dans la cupule 1 cc. de plasma, prélevé dans une pipette à 2 traits. Durant l'écoulement l'extrémité de la pipette doit être au contact du fond de la cupule. En faisant tomber le plasma goutte à goutte ou en le laissant couler le long de la paroi on favoriserait en effet l'échappement d'une partie de l'acide carbonique libre.

Le plasma est aussitôt introduit dans le tube gradué de l'ampoule à gaz. Pour cela le bulbe *g*, tenu de la main gauche, est abaissé au-dessous du niveau du robinet *e* tandis que de la main droite on tourne doucement le bouchon de ce robinet pour faire communiquer la cupule avec le tube gradué. Le robinet est refermé lorsque le tube est vide, mais alors que le capillaire sous-jacent est encore rempli de plasma. En prenant cette précaution on est certain qu'il ne pénétrera pas d'air dans l'appareil lorsqu'on introduira les solutions suivantes. Le bulbe *g* est remis en position 1. La cupule est ensuite lavée

1. Pour être sûr que la solution ammoniacale employée ne contient pas de carbonates, le mieux est d'y ajouter une petite quantité d'eau de baryte et de séparer par filtration le carbonate de Ba précipité. L'excès de baryte est précipité par addition de quelques gouttes d'une solution de sulfate d'ammoniaque. La solution d'ammoniaque ainsi obtenue doit être gardée à l'abri de l'air et fréquemment renouvelée.

avec 0,5 cc. d'eau distillée, saturée d'air par agitation durant quelques secondes. On fait passer cette eau dans l'ampoule à gaz par une manœuvre identique à la précédente. On introduit de même un deuxième volume d'eau distillée, de 0,5 cc. auquel on aura ajouté 1 goutte d'alcool caprylique. Cette goutte servira par la suite à prévenir la formation de mousse au moment de l'agitation du plasma. Il est important de n'introduire qu'une goutte d'alcool caprylique dans l'appareil. L'alcool caprylique doit être pur; il ne doit surtout pas contenir d'alcools plus volatils. La cupule reçoit finalement 0,5 cc. environ d'une solution d'acide sulfurique à 5% également saturée d'air par agitation. On fait passer cette solution dans l'ampoule en ayant soin de vérifier au niveau de l'échelle graduée que les liquides introduits possèdent un volume total de 2,5 cc. En d'autres termes, on arrêtera l'écoulement de la solution sulfurique en fermant le robinet *e* dès que le niveau du mercure aura atteint le trait de jauge correspondant à 2,5 cc. Il n'est pas indispensable en effet que le volume de la solution sulfurique ajoutée au plasma soit exactement de 0,5 cc. Par contre, il est absolument nécessaire que le mélange des liquides contenus dans la pipette à gaz présente un volume précis de 2,5 cc. au moment où l'on fait le vide, afin que la formule de correction que l'on applique par la suite ne soit pas entachée d'erreur.

Pour assurer la fermeture hermétique du robinet supérieur une goutte de mercure est introduite dans la cupule. Elle tombe dans le capillaire et en chasse l'excès d'acide qu'il peut contenir.

Il ne reste plus qu'à faire le vide dans l'ampoule et à mesurer le volume de gaz dégagé, après séparation du liquide. Le bulbe *g* est abaissé en position 3 et le robinet *f* est fermé au moment où le niveau du mercure correspond au trait de jauge 50 centimètres cubes. On place le bulbe en position 2 puis on décroche la pipette de son support. Le contenu de l'ampoule est alors agité en retournant au moins quinze fois l'appareil de haut en bas, d'un mouvement régulier. La pipette étant replacée sur son support on sépare le liquide de l'atmosphère gazeuse qu'il a dégagée en opérant de la façon suivante : le bulbe *g* tenu de la main gauche est abaissé jusqu'en position 3 d'un mouvement très lent à partir du plan de la table. Lorsque le bulbe a dépassé le plan de la table la main droite tourne le robinet *f* de façon à faire communiquer *A* et *d* ; le liquide passe en *d*. Le robinet *f* est

fermé (un quart de tour) au moment précis où le niveau supérieur du liquide arrive à l'orifice du conduit traversant le bouchon. Ce conduit ne doit pas contenir de gaz au moment où le bouchon est tourné et il ne doit pas rester de liquide dans l'ampoule A. C'est là le temps le plus délicat de la mesure. Pour l'effectuer correctement il est absolument indispensable que le

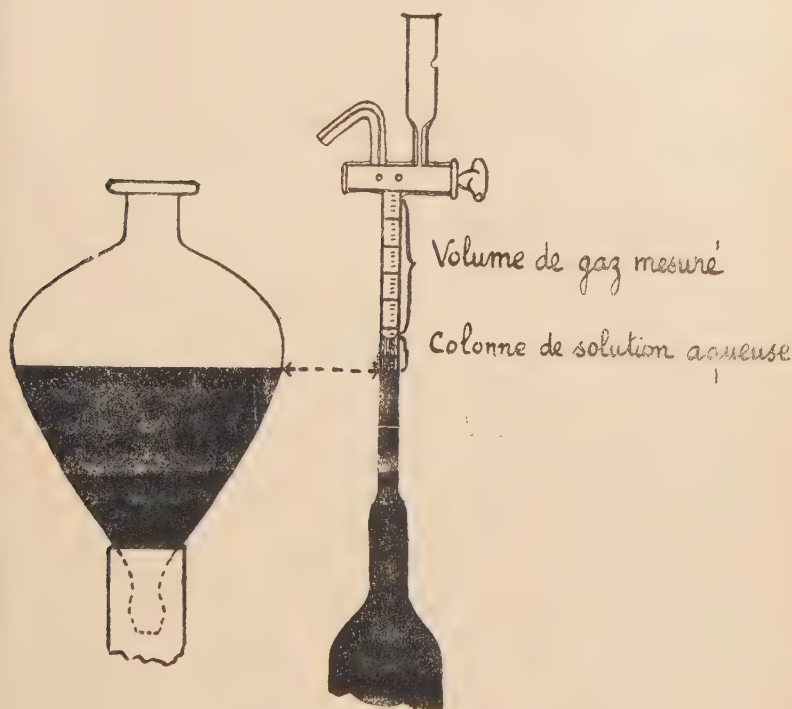


Fig. IX

bulbe soit abaissé d'un mouvement très lent et régulier. Le bulbe est relevé à la hauteur de l'échelle graduée, puis le robinet *f* est tourné d'un nouveau quart de tour afin que le mercure monte dans l'ampoule A en passant par *c*. Le liquide aqueux est ainsi isolé en *d*. Le mercure qui refoule devant lui le gaz dégagé remplit le corps de l'ampoule et une partie du tube gradué. Il existe toujours à la surface du mercure une petite couche de liquide aqueux; elle représente la faible portion de plasma dilué qui est restée fixée sur les parois de l'ampoule au moment de la séparation du gaz. Son volume ne dépasse pas 0,05 cc. lorsque

la manipulation est bien faite. Pour lire le volume gazeux il suffit de rapprocher le bulbe gradué et de faire coïncider les deux niveaux du mercure. On note la graduation correspondant à la limite supérieure du liquide qui surnage le mercure.

Pour opérer avec une précision absolue il faudrait qu'au moment de la lecture, le mercure contenu dans le bulbe surmonte le niveau du mercure du tube gradué, d'une hauteur égale à $1/14$ de la petite colonne de solution plasmatique (la densité du mercure étant environ 13 fois plus grande que celle du liquide plasmatique).

Pratiquement on se contente de faire coïncider les 2 niveaux de mercure comme l'indique la figure IX. L'erreur ainsi commise est d'ailleurs insignifiante.

La lecture doit être faite aussitôt après avoir ajusté les deux niveaux, pour que le résidu de solution aqueuse n'ait pas le temps d'absorber une partie du gaz colleté. Durant la manipulation de l'appareil on doit éviter de toucher les parois de verre de la pipette afin que le volume de gaz mesuré corresponde exactement à la température ambiante. Cette température est notée ainsi que la pression barométrique du moment.

Pour vider l'appareil on abaisse le bulbe jusqu'au-dessous du plan de la table puis on le remonte en position 1 après avoir tourné le robinet inférieur de façon à faire communiquer *d* avec A. Le gaz et le liquide aqueux réunis dans le tube gradué sont expulsés par le tube d'échappement.

Avant d'effectuer une nouvelle mesure l'appareil doit être lavé avec un peu d'eau distillée puis contrôlé de la manière que nous avons dite.

En résumé, les manipulations nécessaires pour une mesure sont les suivantes :

a) Contrôle de l'appareil

b) Lavage de la cupule avec 3 cc d'eau ammoniacale non carbonatée.

c) Introduction dans la pipette de :

1° 1 cc. plasma.

2° 0,5 cc. eau distillée (saturée d'air)

3° 0,5 cc. eau distillée (saturée d'air) + 1 goutte d'alcool caprylique.

4° Quantité suffisante de solution sulfurique (saturée d'air) pour un volume total de 2,5 cc. de liquide dans le tube gradué.

- d) Fermeture du robinet supérieur par I goutte de mercure.
- e) Abaissement du mercure jusqu'au trait de jauge 50 cc. pour faire le vide ; fermeture du robinet inférieur.
- f) Agitation, en retournant quinze fois l'appareil.
- g) Séparation du liquide aqueux dans la petite ampoule par abaissement du mercure et manœuvre du robinet inférieur.
- h) Refoulement du gaz dans le tube gradué par manœuvre du robinet inférieur et élévation du mercure.
- i) Lecture du volume gazeux.

Formule de Correction. — Les volumes de gaz mesurés par la méthode précédente doivent être corrigés pour les erreurs suivantes déjà signalées :

1° Le CO² plasmatique extrait ne représente qu'une partie du CO² total (95 % environ)

2° Le volume gazeux mesuré comprend l'air dissous dans l'eau et dans la solution sulfurique que l'on a ajoutées.

De plus, le volume de gaz, corrigé de ces erreurs doit être ramené finalement au volume correspondant à 0° et 760 millimètres de pression.

Deux procédés distincts ont été fournis par Van Slyke (116) pour corriger l'ensemble de ces erreurs. L'un d'eux nécessite des déterminations gazométriques secondaires tandis que l'autre ne demande que l'application d'une formule. Nous n'indiquerons que ce dernier procédé qui de l'avis même de l'auteur est à la fois le plus précis et le plus rapide.

La formule que l'on utilise a été obtenue par Van Slyke en déterminant par calcul les différents volumes de gaz libres et dissous (CO² et air) qui se font équilibre dans l'appareil au moment du vide lorsqu'on opère dans les conditions précédemment indiquées. Cette formule est :

$$V_{0,760} = (V - 0,063 + 0,0008. t). (1,074 - 0,0059. t). \frac{B}{760}$$

V_{0,760} représente en centimètres cubes le volume de CO² total contenu dans 1 cc. de plasma, et ramené à 0° et 760 millimètres de pression.

V est le volume du gaz mesuré dans le tube gradué de la pipette.
t et B sont respectivement la température en degrés centigrades et la pression barométrique en millimètres existant au moment de l'analyse.

Une grande partie des calculs que nécessite l'emploi de cette formule peut être évitée en se servant du tableau ci-contre que nous empruntons à Van Slyke (116). Pour obtenir le CO_2 total au moyen de ce tableau, il suffit de retrancher du volume de gaz mesuré, V, le volume d'air dissous, qui est donné dans la colonne A en fonction de la température, puis de multiplier le résultat par la fraction correspondante située dans la colonne C.

Température ambiante	A	C
	Air dissous dans 2 cc. 5 H_2O (Soustraire ce volume de V (et multiplier le résultat par C))	
°	cc	cc
15	0,051	$\frac{B}{760} \times 0,985$
16	0,050	— 0,980
17	0,049	— 0,974
18	0,048	— 0,968
19	0,048	— 0,962
20	0,047	— 0,956
21	0,046	— 0,950
22	0,045	— 0,944
23	0,045	— 0,938
24	0,044	— 0,932
25	0,043	— 0,927
26	0,042	— 0,921
27	0,041	— 0,915
28	0,040	— 0,909
29	0,040	— 0,903
30	0,039	— 0,897

Si par exemple le volume de gaz lu sur l'échelle du tube gradué est 0 cmc. 60 alors que la température du laboratoire est 20° et la pression 765 millimètres on a :

$$0 \text{ cmc. } 60 - 0 \text{ cmc. } 047 = 0 \text{ cmc. } 553$$

La fraction correspondante donnée par la colonne C est :

$$\frac{B}{760} \times 0,956 \text{ c'est-à-dire } \frac{765}{760} \times 0,956$$

Le volume du CO_2 total à 0° et 760 millimètres est obtenu en multipliant 0,553 par cette fraction.

$$\begin{aligned} \text{Le } \text{CO}_2 \text{ total à } 0^\circ \text{ et 760 millimètres contenu dans 1 centimètre} \\ \text{cube de plasma est donc : } &= 0,553 \times \frac{765}{760} \times 0,956 \\ &= 0,532 \end{aligned}$$

De même que la réserve alcaline le CO_2 total est habituellement exprimé en volumes % de plasma. Dans le cas envisagé on dira donc que le CO_2 total est de 53,2 volumes % de plasma.

D'après Van Slyke les erreurs que comporte la méthode ne dépassent pas 0,2 volumes % lorsque la manipulation de l'appareil est faite correctement.

Calcul de la réserve alcaline du plasma. — Connaissant l'acidité ionique du plasma et son CO_2 total il est possible de calculer la réserve alcaline en se servant de l'équation de Henderson ou de celle de Hasslbach. Les formules que l'on peut tirer de ces équations pour obtenir le taux des bicarbonates nécessitent des calculs assez longs et de ce fait ne sont pas pratiques. Ces calculs peuvent être très avantageusement évités grâce au tableau suivant fourni par Van Slyke(120). Ce tableau donne pour les principaux Ph le facteur de correction par lequel il faut multiplier le CO_2 total pour obtenir la réserve alcaline c'est-à-dire le volume de gaz carbonique correspondant aux bicarbonates contenus dans 100 centimètres cubes de plasma.

Ph. du plasma à 38°.	Facteurs de correction. (Multiplier le CO_2 total par le facteur de correction correspondant au Ph du plasma à 38°)
7.00	0,885
7.10	0,909
7.20	0,927
7.30	0,941
7.40	0,953
7.50	0,962
7.60	0,970
7.70	0,976
7.80	0,981

Lorsque le Ph mesuré présente une valeur intermédiaire à celles que contient la colonne de gauche, il suffit d'interpoler pour avoir le facteur de correction correspondant.

Supposons par exemple que nous ayons un plasma possédant un Ph de 7,33 et un CO_2 total de 53,2 volumes %. Le Ph étant compris entre 7,30 et 7,40, le facteur de correction sera compris entre 0,941 et 0,953. Comme il existe une différence

de 0,012 entre ces deux valeurs le facteur de correction correspondant à Ph 7,33 sera :

$$0,941 + \frac{0,012 \times 3}{10} = 0,944$$

Par suite la réserve alcaline est :

$$53,2 \times 0,944 = 50,22 \text{ volumes } \% \text{ de plasma.}$$

Avec un peu d'habitude, la réserve alcaline d'un plasma peut être mesurée au moyen des deux méthodes précédentes en trente minutes environ.

II

VALEUR CLINIQUE DE LA RÉSERVE ALCALINE ET DU PH SANGUIN COMME MOYENS D'APPRÉCIATION DE L'ACIDOSE DIABÉTIQUE

La recherche du Ph et de la réserve alcaline du plasma, présente un précieux avantage sur les dosages urinaires utilisés pour l'évaluation de l'acidose diabétique: *elle est plus rapide*. De fait, ces dosages nécessitent la récolte de urines des vingt-quatre heures, ce qui occasionne toujours une perte de temps appréciable. D'autre part, leur exécution est souvent assez longue par elle-même. C'est ainsi qu'il faut compter au moins six heures pour l'exécution et la mesure des corps acétoniques totaux.

Bien souvent cependant, le clinicien a besoin d'être fixé presque immédiatement et avec précision sur l'intensité d'une acidose en voie de développement. Dans ces cas, les réactions extemporanées, décelant l'acétonurie et la diacéturie (R. de Lieben, de Legal, de Gerhardt) lui permettent d'estimer dans une certaine mesure la valeur de la cétose diabétique, mais comme on le sait ce mode d'appréciation ne peut être qu'approximatif (l'acétone et l'acide diacétique ne représentant qu'une portion variable des corps acétoniques totaux). La méthode que nous avons exposée présente au contraire la supériorité d'être à la fois rapide et certaine. Avec les techniques de Cullen et de Van Slyke, en moins d'une heure, il est possible de connaître très exactement le déséquilibre acide-base sanguin caractérisant l'acidose d'un malade.

L'observation suivante souligne l'intérêt que peut présenter en clinique la rapidité de cette détermination.

OBS. I. — D..., 15 ans.

Il s'agit d'un jeune diabétique suivi depuis plusieurs années par le Professeur M. Labbé.

La maladie a débuté en 1921 par une forte glycosurie que le régime a pu réduire d'abord assez rapidement. Puis à la suite d'une poussée évolutive, la glycosurie s'est maintenue persistante, malgré le régime; l'acétonurie s'est elle-même installée et le malade a fortement maigri.

En 1923, au cours d'une cure à Vichy, le médecin qui le soigne constate une abondante élimination de corps acétoniques; les urines contiennent en même temps de grosses quantités de glucose (162 gr.), d'ammoniaque (4,45) et d'acides aminés. Le rapport de l'azote ammoniacal à l'azote total urinaire est de 9,9 0/0; celui de l'azote aminé à l'azote total atteint 5 0/0. Inquiet de ces indices et de l'amaigrissement qui s'accroît, le médecin traitant interrompt la cure. D... est ramené d'urgence à Paris. Le Professeur M. Labbé le voit à son arrivée. Le malade n'est que légèrement fatigué par le voyage et les symptômes cliniques ne paraissent pas menaçants. Bien que nettement positives, les réactions de Legal et de Gerhardt sont peu intenses: le danger de coma ne semble pas imminent. Cependant pour obtenir une confirmation rapide de ce pronostic on décide de mesurer la réserve alcaline du plasma. Le résultat de cette mesure est fourni au bout de quelques heures. La réserve en bases alcalines est de 59,9 vol. (CO_2 total = 63,3 vol. ; Ph = 7,35) (1). Il n'y a donc pas d'acidose sanguine et cette constatation permet d'instituer dès ce jour un simple traitement de régime. On évite ainsi l'emploi des alcalins et de l'insuline que l'on aurait certainement ordonnés, plutôt que de rester dans l'expectative, avant d'être exactement renseigné sur le degré de l'intoxication acide. Le taux des corps acétoniques urinaires excrétés durant la journée de l'arrivée n'est connu que vingt-quatre heures plus tard (C. A = 10 gr. 46) (2).

Une cure de légumes verts fait tomber rapidement la glycosurie et l'acidose, et la réalimentation peut être faite progressivement. Mais par la suite on est obligé de donner de l'insuline pour abaisser les corps acétoniques au-dessous de 1 gramme.

Depuis, le diabète a encore évolué et malgré 15 unités d'insuline (3) il reste une glycosurie notable et une excrétion de 1 à 2 grammes de corps acétoniques.

1. Rappelons que :

- 1° La réserve alcaline (teneur réelle en bicarbonates du plasma du sang veineux) est normalement comprise entre 51 et 65 volumes % de plasma.
- 2° L'acidité ionique du sang normal est toujours comprise entre Ph 7,30 et Ph 7,40.
2. Les taux de corps acétoniques que nous donnons dans nos observations ont tous été obtenus par la méthode de Van Slyke telle qu'elle a été exposée par M. Labbé, H. Labbé et Nepveux (85).
3. Les doses d'insuline que nous indiquons dans ce travail sont toutes comptées en unités physiologiques.

On voit donc le parti que l'on peut tirer de la méthode pour confirmer un pronostic et préciser un traitement, dans des cas de ce genre.

Il semble d'ailleurs que la mesure de la réserve alcaline du plasma donne une notion pronostique particulièrement intéressante et souvent plus juste que celle fournie par le dosage des corps acétoniques urinaires. En 1924, M. Labbé, Slosse et Nepveux (87), ont communiqué à la Société Médicale des Hôpitaux, deux observations qui plaident en faveur de ce point de vue. Grâce à la bienveillance des auteurs de cette communication nous pouvons reproduire ci-dessous (obs. II et III) les documents très démonstratifs qu'elle contient.

OBS. II. — « Il s'agit d'une jeune fille de 20 ans, atteinte depuis deux ans d'un diabète grave, qui est envoyée de la province à Paris pour y faire une cure. Le 16 février, à son arrivée, nous constatons un état grave, amaigrissement de 15 kilogrammes, glycosurie abondante, acidose forte, excrétion de 25 gr. 72 de corps acétoniques. Cependant l'état ne nous paraît pas immédiatement menaçant; la malade n'est pas trop fatiguée, elle se lève, se promène, cause, n'offre aucun trouble respiratoire et a conservé son appétit. Nous nous contentons donc de la laisser au repos et d'instituer un régime lacté sans donner de bicarbonate de soude ni injecter d'insuline. Les trois premiers jours se passent bien; on compte 37 gr. 19 de corps acétoniques le lendemain de l'arrivée et 17 gr. 66 le surlendemain. Ce jour-là le dosage de l'acide carbonique du plasma donne 29 volumes (1), chiffre très bas. La journée se passe encore bien, mais à 7 heures du soir la malade a une crise d'étouffement et un vomissement. Vers 5 heures du matin, elle se plaint à nouveau d'un malaise intense avec douleurs

1. Cette valeur est celle du CO^2 total, que l'on considère parfois en clinique comme pouvant représenter pratiquement la réserve alcaline du plasma. Plutôt que d'admettre cette équivalence, nous préférons utiliser le mode de correction suivant pour unifier les résultats de mesures contenus dans ce travail :

Pour les malades auxquels se rapportent les observations II et III on peut admettre comme certain que leur Ph sanguin est resté compris entre les limites tout à fait extrêmes Ph 7,05-7,45 (au moment des mesures du CO^2 total). Dans ces conditions les facteurs de correction donnés par le tableau de la page 103 permettent de situer la zone contenant le niveau de la réserve alcaline.

Dans le cas présent (CO^2 total = 29 vol.) ce niveau est compris entre 26 et 28 volumes.

R. A = 26 à 28 vol. % de plasma.

violentes dans la fosse iliaque droite; l'interne de garde appelé croit à une appendicite et applique de la glace sur le ventre.

« Vers 6 heures, elle devient somnolente et ses extrémités se refroidissent. A 9 heures du matin, elle est dans le coma complet avec respiration profonde, algidité, pouls faible et incomptable; les urines offrent une réaction de Gerhardt intense; l'acide carbonique du plasma est tombé à 21 vol. 4 (1).

« Un traitement alcalin et insulique intensif amène une amélioration; vers 3 heures de l'après-midi, la malade reprend connaissance, ses membres se réchauffent; la respiration type Kussmaul continue.

« Malheureusement, les injections d'insuline sont arrêtées à 6 heures du soir par suite d'une fausse manœuvre médicale et F. G... retombe dans le coma; dès lors l'état s'aggrave progressivement; la reprise des injections d'insuline n'a plus d'effet et la malade meurt à 2 heures du matin ayant reçu en moins de vingt-quatre heures 60 unités physiologiques d'insuline, 100 grammes de bicarbonate de soude et 50 grammes de glycose. »

Dans ce cas, le coma s'installe donc brusquement sans qu'il se produise de symptômes prémonitoires et sans que l'élimination des corps acétoniques devienne très inquiétante. Les doses de corps acétoniques mesurées n'excèdent pas en effet celles que l'on rencontre souvent chez les diabétiques graves et qui peuvent persister durant de longues périodes sans qu'apparaisse le coma. Seul, l'abaissement extrême de la réserve alcaline aurait pu faire prévoir une évolution aussi grave.

Voici maintenant la contre-partie de cette observation:

Obs. III. — « Un homme de 43 ans (L...) atteint depuis deux ans d'un diabète grave qui a évolué progressivement. En 1923, il avait déjà une forte acidose avec 36 gr. 2 de corps acétoniques dans les urines. L'absence de soins a permis à sa maladie de s'aggraver et dans le cours du mois de mai 1924, ses corps acétoniques sont montés peu à peu à 68 gr. 08.

« Ayant maigri, perdu ses forces et commençant à s'inquiéter, il se décide à venir à Paris, pour y faire une cure d'insuline. Il nous arrive à l'hôpital le 15 mai, après un voyage de près de 1.000 kilomètres en chemin de fer. Connaissant l'influence comatigène des voyages chez les diabétiques et sachant la dose de corps acétoniques excrétés depuis quelque temps, nous redoutons de le voir tomber dans le coma, et

1. La réserve alcaline correspondante, calculée comme précédemment est :
R. A = 19 à 20 volumes.

nous le soumettons aussitôt au traitement par le bicarbonate de soude. Cependant nous sommes étonnés au lendemain de son arrivée à Paris de ne constater ni fatigue exagérée, ni somnolence, ni respiration profonde, aucun symptôme prémonitoire de coma. Pourtant, la réaction de Gerhardt est intense et les corps acétoniques sont à la dose de 62 gr. 1. Par contre, le dosage du CO_2 sanguin, fait avant le traitement par le bicarbonate de soude, donne le chiffre de 57,9 vol. (1), ce qui d'après Van Slyke, Joslin, Bigwood, rentre dans la limite des chiffres normaux. Les jours suivants, l'amélioration générale de L... s'accroît rapidement; toute crainte de coma est complètement écartée, les corps acétoniques baissent, et le sixième jour après l'arrivée à Paris, on dose dans les urines 15 gr. 9 de corps acétoniques et dans le plasma sanguin 66,4 vol. de CO_2 (2); dix jours plus tard l'acidose a disparu.

« Ainsi voilà un cas clinique angoissant par la crainte de l'apparition du coma, dans lequel une excrétion progressive de corps acétoniques allant jusqu'à 68 gr. 2 au lendemain de l'arrivée du malade à l'hôpital faisait faire un pronostic des plus graves, tandis que la découverte d'une réserve alcaline voisine de la normale entraînait au contraire un pronostic favorable. L'évolution clinique justifie les conclusions tirées de l'évaluation de la réserve alcaline. »

Voici d'autre part la série d'observations exposant les résultats que nous avons pu nous-même obtenir en utilisant la mesure de la réserve alcaline et du Ph sanguin, pour suivre l'évolution de différents cas d'acidose diabétique. L'étude de ces témoignages va nous donner l'occasion de mettre encore en vue quelques autres avantages de la méthode.

Obs. IV. — Hir... Berthe, 30 ans. Salle Potain, n° 18.

Cette jeune femme était entrée dans le service en mai 1924 à l'occasion d'une forte crise d'acidose qui l'avait conduite au bord du coma et durant laquelle l'excrétion des corps acétoniques avait atteint 56 grammes par vingt-quatre heures. Le régime et un traitement insulinién actif (25 unités physiologiques) permirent de réduire assez rapidement cette excrétion à quelques grammes seulement. Lorsque nous vîmes la malade vers la fin octobre, une nouvelle poussée d'acidose se dessinait depuis plusieurs jours. Les réactions de Legal et de Gerhardt étaient de plus en plus marquées. Les dosages de corps acétoniques faits quotidiennement dans le laboratoire du service mon-

1. R. A. = 52 à 56 vol.

2. R. A. = 59 à 63 vol.

traient avec un ou deux jours de retard que l'acidose continuait d'augmenter d'une façon presque régulière. Le 27 octobre la malade qui n'a ressenti jusque-là qu'une grande lassitude, se plaint de pesanteur et de crampes d'estomac. Elle mange à contre-cœur. Le lendemain matin, l'état général ne s'est pas amélioré. La douleur gastrique persiste et l'anorexie est totale. Il n'y a pas de céphalée, pas de troubles respiratoires ni somnolence, mais les réactions urinaires sont encore plus intenses que la veille. Les résultats fournis par le laboratoire nous apprirent par la suite que ce jour-là l'élimination des corps acétoniques dépassa 36 grammes. Nous faisons la mesure de la réserve alcaline et du Ph sanguin. La réserve alcaline est de 29,6 vol. ; le Ph de 7,27. L'acidose est donc nettement décompensée. Redoutant le début d'une évolution grave, on ordonne de suite un traitement alcalin et l'on élève la dose d'insuline. Cependant nos craintes devaient bientôt se dissiper. Vers la fin de la matinée, la malade rejette par vomissement un gros ascaris et se sent mieux. L'amélioration se poursuit au cours de la journée et le lendemain, bien qu'il y ait encore quelques vomissements. Le 30 octobre une nouvelle mesure de la réserve alcaline nous permet de constater que l'équilibre acido-basique est normal (R. A. = 56 vol.). Les réactions de Legal et de Gerhardt sont toujours aussi fortes, et pourtant il n'y a plus à proprement parler acidose. Quatre jours plus tard, la dose d'alcalins ayant été diminuée, l'acidose réapparaît, mais elle est alors très légère et compensée. Depuis cette alerte nous continuons de suivre l'évolution de la maladie chez cette diabétique en recherchant tous les quinze jours environ l'acidité ionique du sang et le niveau de la réserve alcaline.

Dates	Traitement des 24 h. précédentes		R. de Legal	R. de Gerhardt	C. Acétoniques par 24 h.	R. A.	Ph.
	Insuline	Alcalins					
28 oct.	25 unités	0	+++	+++	—	—	—
30 —	30 —	{ 100 gr. Bicarb. de Na } { 50 gr. Citrate — }	+++	+++	36 ^{rr} 63	29,6	7,27
4 nov.	id.	{ 50 gr. Bicarb. — } { 50 gr. Citrate — }	++	+	23,37	56	7,37
12 —	id.	id.	++	++	7,59	44,7	7,35
19 —	id.	{ 100 gr. Bicarb. — } { 50 gr. Citrate — }	+	+	2,66	46,2	7,35
1 ^{er} déc.	17 unités	id.	++	++	2,30	52,2	7,33
23 —	30 —	0	+++	+++	8,95	52,4	7,35
24 mars	id.	0	++	+	11,24	39,5	7,32
9 avril	id.	0	++	+	4,83	43,2	7,35
21 —	id.	0	+++	++	0,57	45,7	7,36
19 mai	id.	0	+	+	3,92	48,1	7,36
					8,21	36,8	7,29

Cette observation mérite d'être rapprochée des 2 cas précé-

dents vis-à-vis desquels elle occupe pour ainsi dire une situation intermédiaire. Il est surtout intéressant de la comparer à l'observation II car elle montre que la réserve alcaline peut s'abaisser jusqu'à 30 volumes % de plasma sans qu'il y ait évolution vers le coma. Nous en donnerons encore d'autres exemples plus loin.

En suivant dans le tableau ci-contre les variations de la réserve alcaline on peut constater que celle-ci est très nettement influencée par l'administration du bicarbonate et du citrate de soude. Il est donc important de tenir compte des doses d'alcalins absorbées lorsqu'on veut apprécier la gravité de l'intoxication acide par la mesure des bases sanguines. Malheureusement les quantités de bicarbonate prises par les diabétiques graves sont souvent mal connues, surtout en ville. Aussi nous croyons que si l'on veut obtenir des renseignements utilisables pour le pronostic, il vaut mieux faire la mesure en dehors d'une période de traitement alcalin, lorsque cela est possible.

Passons maintenant à l'observation de Beauv., elle nous montrera jusqu'à quel point peut s'abaisser la réserve alcaline chez un diabétique grave, dans le coma.

OBS. V. — Beauv... Félix, chauffeur, 45 ans. Salle Rabelais, n° 10.

Ce malade est depuis plusieurs mois dans le service lorsque nous le voyons en octobre 1924. Il a déjà présenté de fortes crises d'acidose avec début de coma. Pour le moment, les corps acétoniques ne sont pas très abondants (en moyenne 5 à 10 gr.) mais on n'est arrivé à ce résultat qu'en élevant progressivement la dose journalière d'insuline jusqu'à 30 unités physiologiques. Un examen radioscopique a confirmé récemment la présence d'une infiltration bacillaire au niveau des deux poumons.

Le 29 octobre, les réactions de Legal et de Gerhardt deviennent brusquement plus intenses (C. A = 18 gr. 76). Néanmoins, l'état général est plutôt bon et il n'existe aucun symptôme pouvant faire prévoir l'approche du coma. On ne change donc ni le régime, ni le traitement. Le lendemain matin nous retrouvons Beauv... dans un état beaucoup plus alarmant. Il paraît obnubilé, presque somnolent et se plaint d'un point épigastrique. Les réactions urinaires faites au lit du malade nous paraissent toujours aussi marquées (en réalité l'élimination des corps acétoniques a presque doublé depuis la veille). Nous faisons une prise de sang et après mesure nous trouvons une réserve alcaline de 24,1 vol. pour un Ph de 7,25. Sans plus attendre on met le malade au jeûne et on lui injecte dans la journée 100 unités

d'insuline. De plus, on lui fait absorber 100 grammes de bicarbonate. Dans la soirée notre homme redevient plus éveillé. L'amélioration est très nette le lendemain matin et tout danger immédiat de coma semble alors écarté. Le mieux continuant on diminue peu à peu les doses d'insuline et de bicarbonate. La réserve alcaline et le Ph sont à nouveau mesurés le 4 novembre. Les chiffres obtenus (R. A = 39,5 vol.; Ph = 7,30) nous montrent que le taux des bicarbonates sanguins s'est relevé d'une façon très sensible. L'acidose est maintenant compensée. Le 10 novembre elle a disparu presque complètement (R. A = 49,7 vol.; Ph = 7,34). Pourtant à cette date le malade ne prend plus de bicarbonate et il ne reçoit que 20 unités d'insuline.

Dates	Traitement des 24 h. précédentes		R. de Legal	R. de Gerhardt	C. Acétoniques par 24 h.	R. A.	Ph.
	Insuline	Alcalins					
30 oct.	30 unités	0	+++	+++	31,34	24,1	7,25
4 nov.	id.	{ 25 gr. Bicarb. de Na. 25 gr. Citrate de Na. }	++	+++	18,97	39,5	7,30
10 —	20 unités	0	++	+	5,52	49,7	7,34
24 —	id.	0	+++	++	12,42	45 3	7,32
17 déc.	id.	0	++	++	14 09	19,5	7,20
18 —	110 unités	0	+	+	5,75	53 2	7,35
20 —	80 unités	{ 50 gr. Bicarb. de Na. }	+	+	4,86	62,6	7,35
5 janv.	60 unités	0	++	+	1,17	49.	7,30

Durant un mois l'état de Beauv... reste assez satisfaisant. Malheureusement une complication vient bientôt l'aggraver. Un abcès, dû à une piqûre intramusculaire, se déclare dans la fesse gauche. Les corps acétoniques urinaires sont alors plus abondants. La collection purulente est incisée le 16 décembre. Dans la matinée du lendemain, après le pansement notre diabétique délire légèrement. Puis il présente une forte polypnée et devient somnolent. En moins d'une heure le coma est complet. Les extrémités sont froides et le pouls est à 120. Nous recherchons aussitôt la réserve alcaline et le Ph et les résultats que nous obtenons viennent rapidement confirmer l'extrême gravité de la situation : le CO² correspondant aux bicarbonates du sang n'est en effet que de 19,5 vol. et le Ph de 7,20. De très fortes doses d'insuline sont injectées d'urgence par voies veineuse et sous-cutanée (110 unités dans les vingt-quatre heures). On n'institue pas de traitement alcalin. Vers le soir la dyspnée est moins intense, le pouls meilleur, et le coma semble moins profond. Le 18 au matin, le malade est sorti du coma. Nous refaisons nos mesures et nous pouvons constater que depuis la veille le niveau de la réserve alcaline a fait un bond considérable. De 19,5 vol., il est passé à 53,2 vol. Le Ph s'est lui-même

redressé et la réaction du sang est maintenant comprise dans la zone normale ($\text{Ph} = 7,35$) : l'acidose est inexistante au point de vue de l'équilibre acide-base. Deux jours plus tard, bien que la dose d'insuline ait été diminuée, les valeurs de la réserve alcaline et du Ph sont encore plus élevées ($\text{R. A} = 62,6$ vol.; $\text{Ph} = 7,35$). Il est vrai que le malade prend alors une certaine quantité de bicarbonate (50 gr.). La guérison se poursuit les jours suivants et l'élimination des corps acétoniques reste suffisamment basse pour que l'on puisse bientôt ramener la dose d'insuline à 30 unités.

Nous espérons qu'après ces atteintes successives la santé de notre malade serait consolidée pour une longue période. Mais la tuberculose pulmonaire qui avait sourdement évolué jusque-là devait bientôt emporter ce diabétique que l'insuline venait de sauver du coma. Le 4 janvier la température s'élève à 40° . Une toux incessante apparaît accompagnée d'une expectoration purulente légèrement rouillée. Beauv... se plaint d'un point de côté sous le sein gauche. A l'auscultation on perçoit de gros râles humides et des frottements pleuraux. Le lendemain l'expectoration est plus abondante et la dyspnée intense. Le malade refuse toute nourriture. Une mesure de la réserve alcaline nous permet encore de constater que grâce au traitement insulinién, renforcé à nouveau, l'acidose se maintient légère ($\text{R. A} = 49$ vol.; $\text{Ph} = 7,30$). Dans la soirée le pouls est filant et la respiration superficielle. Le 6 au matin la mort vient terminer l'évolution de cette broncho-pneumonie tuberculeuse dont le diagnostic a pu être confirmé par l'autopsie.

Quelles conclusions peut-on tirer de cette observation?

Il nous semble qu'elle permet principalement d'affirmer le fait suivant: dans le coma diabétique la réserve alcaline peut s'abaisser au-dessous de 20 volumes sans qu'il s'ensuive une terminaison fatale. Cette constatation s'accorde d'ailleurs avec celles des auteurs étrangers (Van Slyke, Cullen, Stillmann et Fitz) (125) (Joslin) (69), (Bock, Field et Adair) (16) qui ont pu mesurer le taux des bases sanguines dans des cas de coma diabétique ayant évolué vers la guérison. Bock, Field et Adair ont vu notamment la guérison survenir chez un malade dont la réserve alcaline était tombée à 13,8 vol. % de plasma.

Chez notre comateux le Ph sanguin n'a subi qu'un abaissement modéré ($\text{Ph} = 7,20$), étant donné que d'après Van Slyke, Joslin, Cullen, Bigwood, durant le coma, l'acidité ionique du sang dépasse fréquemment $\text{Ph } 7,15$ et même $\text{Ph } 7,10$. Peut-être existe-t-il une relation directe entre ce fait et l'évolution heu-

reuse du coma que nous avons pu observer. Il convient toutefois de remarquer à ce sujet que l'on connaît plusieurs cas de coma diabétique, suivis de guérison, dans lesquels le Ph du sang est momentanément descendu jusqu'au voisinage de Ph 7,00 (Cullen et Jonas) (23), (Bock, Field et Adair) (16)

D'autre part, l'observation de Beauv..., montre que l'excrétion des corps acétoniques et le niveau de la réserve alcaline peuvent subir des variations indépendantes, même en dehors des périodes de traitement par le bicarbonate. Si l'on compare en effet les mesures effectuées le 24 novembre et le 17 décembre on peut remarquer qu'à ces dates, le taux des corps acétoniques urinaires est sensiblement le même (12 gr. 42 et 14 gr. 09) tandis qu'il existe un écart manifeste entre les valeurs correspondantes de la réserve alcaline (45,3 vol. et 19,5 vol.). Nous aurons d'ailleurs l'occasion de souligner encore des discordances semblables dans d'autres observations.

Mais voyons d'abord les résultats de nos mesures dans quelques cas de coma terminés rapidement par la mort.

Obs. VI. — Trim... Jules, 49 ans, sergent de ville. Salle Rabelais, n° 13.

Entre à l'hôpital le 4 mars 1924.

Il s'agit d'un malade dont le diabète n'a été découvert que quelques jours auparavant. Il nous est adressé par un médecin de ville qui, le soignant récemment pour une congestion pulmonaire, a été frappé par l'odeur acétonique de l'haleine. La présence d'une grosse quantité de corps acétoniques dans les urines a confirmé le diagnostic.

A l'entrée dans le service le malade est très amaigri et très fatigué. Les réactions de Legal et de Gerhardts sont fortement positives (C. A. = 45 gr. 54); la glycosurie abondante (165 gr.). Un régime est institué mais l'inappétence est complète et Trim... ne prend aucune nourriture. Le lendemain l'état général est aussi mauvais. Les urines présentent toujours des réactions d'acidose très marquées. On commence un traitement à l'insuline. Vers le soir le malade devient dyspnéique; il est agité pendant la nuit. Le 6 au matin Trim... est dans le coma. On ne peut le tirer momentanément de son sommeil qu'en le secouant et en lui parlant très fort. Il existe une légère dyspnée qui ne rappelle pas le type Küssmaul. Les pupilles sont en myosis. Le pouls est rapide et irrégulier. La réserve alcaline recherchée à ce moment ne dépasse pas 16,8 vol. Le Ph est de 7,04. En quelques heures on injecte près de 50 unités d'insuline et 30 grammes de bicar-

bonate, mais le coma reste aussi profond et la mort survient vers la fin de la matinée.

L'observation suivante est un exemple analogue.

OBS. VII. — Diet... Alice, 56 ans. Salle Potain, n° 9.

Cette malade est depuis quelques jours à l'hôpital lorsque nous la voyons le 16 mars 1925. L'existence du diabète a été constatée il y a dix mois environ. A ce moment la glycosurie était particulièrement abondante et l'on a trouvé jusqu'à 500 grammes de sucre dans les urines. Par la suite l'état général s'est progressivement aggravé bien qu'on ait ordonné un régime avec réduction des hydrates de carbone, qui n'a d'ailleurs été suivi que d'une façon très irrégulière. Actuellement la malade se plaint d'une grande lassitude. Elle dort mal, n'a pas d'appétit et une soif continuelle lui dessèche la bouche. L'amaigrissement est marqué. Depuis l'entrée dans le service les réactions d'acidose sont intenses. Deux dosages ont déjà montré que le taux des corps acétoniques urinaires se tenait entre 30 et 40 grammes. Diet... a été mise à un régime sévère et au traitement par l'insuline. (5 unités).

Il aurait été intéressant de connaître dès ce jour la valeur de la réserve alcaline et du Ph. Malheureusement la malade qui était pusillanime et dont les veines ne pouvaient être ponctionnées que très difficilement ne nous permit pas de renouveler nos tentatives pour obtenir dans de bonnes conditions une quantité suffisante de sang.

Au cours de la nuit suivante notre diabétique se sent beaucoup plus mal. Elle souffre d'une céphalée violente et de douleurs dans les membres; il se produit plusieurs vomissements. Lorsque nous la revoyons le lendemain matin la situation nous paraît de suite grave. Il existe une forte dyspnée avec expiration prolongée et gémissante, sans rythme de Küssmaul. Le pouls est rapide (100 pulsations). Il n'y a pas de somnolence. Au contraire la malade qui garde sa connaissance est plutôt agitée. Elle nous appelle et demande qu'on intervienne pour la sauver. Elle se plaint de ne plus voir clair et de ressentir un malaise extrême. L'haleine ne présente pas une odeur acétonique. Mais le perchlorure de fer donne une coloration presque noire avec les urines. Une dose d'insuline est aussitôt injectée (5 unités par voie intraveineuse) et répétée toutes les demi-heures. Auparavant il nous est possible de réussir une prise de sang pour nos mesures. La réserve alcaline est de 14,4 vol. et le Ph de 7,06, chiffres particulièrement bas qu'on ne trouve habituellement qu'à la période terminale du coma diabétique. D'ailleurs malgré l'insuline que l'on continue d'injecter et malgré l'absorption d'alcalins le coma ne tarde pas à apparaître et la malade meurt vers 1 heure de l'après-midi.

A la suite des deux observations précédentes il nous semble intéressant de rapporter celle d'un diabétique grave mort de septicémie. Comme on va le voir les renseignements fournis dans ce cas par nos mesures ont été nettement différents de ceux que nous avons exposés dans les exemples ci-dessus.

OBS. VIII. — Villeg... Jean, 40 ans, employé de commerce. Salle Rabelais, n° 6.

C'est un diabétique suivi par la consultation du service. En septembre 1924, il a fait une forte crise d'acidose qui a nécessité son hospitalisation durant un mois. A cette époque le débit journalier des corps acétoniques urinaires s'est élevé jusqu'à plus de 50 grammes. Depuis la sortie de l'hôpital, on a continué un traitement à l'insuline (d'abord 10, puis 15 unités) et l'acidose est restée plutôt légère; plusieurs mesures de la réserve alcaline ont donné des chiffres voisins de 40 volumes. Par contre, la glycosurie est devenue forte, dépassant à certains jours 200 grammes, mais il est probable que ce fait tient à ce que le malade ne se contente pas du régime ordonné.

Le 19 mars 1925, nous voyons Villeg... au moment où il vient dans le service pour recevoir sa piqûre d'insuline, et nous sommes frappés par l'état d'abattement qu'il présente. Il paraît obnubilé et ne répond que péniblement aux questions qu'on lui pose. Cependant il nous apprend que depuis la nuit précédente il souffre d'une vive douleur dans la fesse droite. Il se sent fiévreux et très fatigué. Il dit qu'il vient d'avoir plusieurs vertiges; sa démarche est incertaine. L'examen de la région douloureuse montre la présence d'un abcès en voie de formation et cette constatation nous explique la température élevée (39°,5) qui existe à ce moment. Mais les autres symptômes nous font aussi prévoir qu'il se produit simultanément une aggravation de l'acidose, constituant une menace sérieuse de coma. De fait les réactions de Legal et de Gerhardt témoignent d'une élimination extrêmement abondante d'acétone et d'acide diacétique par les urines. Le Ph sanguin, recherché, se trouve à la limite de la zone normale (Ph = 7,31); la réserve alcaline n'est que de 32,8 vol.

Le malade est admis d'urgence dans le service. Entre 10 heures du matin et 9 heures du soir il reçoit 60 unités d'insuline, 20 grammes de glucose et 100 grammes de bicarbonate de soude. Durant l'après-midi notre diabétique demeure légèrement somnolent. Il ne se produit ni trouble respiratoire, ni vomissement. L'appétit est conservé. Vers le soir les réactions urinaires d'acidose sont moins intenses.

20 mars. — L'état général est plutôt meilleur bien qu'il existe une diarrhée assez abondante. L'obnubilation intellectuelle s'est dissipée. Villeg... se plaint surtout de son abcès. Température : 39°.

Les réactions urinaires sont encore positives (R. de Legal = ++ ; R. de Gerhardt = +) et cependant l'acidose sanguine a disparu complètement. Bien plus, une alcalose décompensée lui a succédé comme en font preuve les mesures du Ph et de la réserve alcaline faites à ce moment (R. A = 82,4 vol.; Ph = 7,50).

On poursuit le traitement par l'insuline (50 unités dans les vingt-quatre heures). La dose d'alcalins est réduite à 50 grammes.

Dates	Traitement des 24 h. précédentes		R. de Legal	R. de Gerhardt	C. Acétoniques p. 24 heures	R. A.	Ph.
	Insuline	Alcalins					
19 mars	15 unités	0	+++	+++	—	32,8	7,31
20 —	60 —	100 gr.	++	+	—	82,4	7,50
21 —	50 —	50	+ f	0	3 ³¹	76,2	7,46
24 —	25 —	id.	++	+	7,58	87,3	7,48
26 —	30 —	qq. grammes	+ f	0	0,77	88	7,48
27 —	25 —	id.	—	—	—	87,4	7,48

21 mars. — L'état reste stationnaire.

Le malade est un peu indifférent; il présente un léger subictère. Sa langue est sèche.

Température : 38°,5-39°,5. Pouls : 93.

Il n'existe qu'une faible quantité de corps acétoniques dans les urines (R. de Legal = + f; R. de Gerhardt = 0; C. A = 3 gr. 31).

Les niveaux de la réserve alcaline et de l'acidité ionique du plasma attestent toujours une alcalose sanguine très nette (R. A = 76,2 vol. Ph = 7,46).

L'abcès est incisé à midi. On continue le même traitement.

22 mars. — Villeg... est fatigué; il se plaint d'insomnie. L'appétit est presque nul.

Température : 38°,5-39°,5. Pouls : 93.

Les réactions urinaires ne sont pas plus marquées que la veille.

On donne 25 unités d'insuline et 50 grammes de bicarbonate.

23 mars. — Nuit très agitée, avec délire.

A l'auscultation on perçoit quelques râles sous-crépitaux au niveau des bases pulmonaires.

La cétose urinaire reste très faible.

Le soir la température monte à 40°.

Même traitement que la veille.

24 mars. — Malade en état de subdélire.

Langue rôtie. Herpès labial.

Au niveau du foyer purulent, la plaie est entourée par une grosse plaque de lymphangite.

Température : 38°,5-39°,5.

Les urines sont un peu plus riches en corps acétoniques (R. de Legal : ++; R. de Gerhardt : +; C. A = 7 gr. 58), mais l'alcalose sanguine est aussi manifeste que les jours précédents (R. A = 87,3 vol.; Ph = 7,48).

La dose d'insuline est ramenée à 30 unités. On supprime le bicarbonate et on ne donne comme alcalin que de l'eau de Vichy.

25 mars. — L'état général se maintient grave.

Température : 38°8, 39°2. Pouls : 102.

Les réactions de Legal et de Gerhardt sont très faibles.

Même traitement.

26 mars. — Le malade n'urine pas. On doit le sonder pour recueillir des urines. Les corps acétoniques sont très peu abondants (R. de Legal : + f; R. de Gerhardt : 0; C. A = 0,77). L'alcalose sanguine persiste (R. A = 88 vol.; Ph = 7,48).

On ne donne que 25 unités d'insuline.

27 mars. — Depuis la nuit, le coma est installé.

Respiration rapide, brève, superficielle.

Pas d'odeur acétonique de l'haleine.

Température : 41°. Pouls : 132.

La mort se produit à 12 h. 15.

Une dernière mesure du déséquilibre acide-base sanguin faite une heure avant la mort nous a donné :

Réserve alcaline = 87,4 vol.

Ph = 7,48 vol.

Lorsque nous rapprocherons nos résultats, nous ne tiendrons pas compte de cette observation, car pour nous elle se rapporte à un cas dans lequel le coma et la mort relèvent de la septicémie et non de l'acidose.

Il ne saurait être question en effet, d'attribuer à l'acidose un rôle efficient, puisque durant les sept jours qui précédèrent la mort, notre malade présenta un état d'alcalose très net, dû semble-t-il au traitement actif qui fut institué. Mais comme nous l'avons déjà dit, cette observation nous paraît intéressante pour mettre en relief les chiffres de réserve alcaline et de Ph sanguin, que nous avons trouvés chez nos diabétiques tombés dans le coma, par le fait de l'intoxication acide. Elle montre également l'utilité que présente toujours la recherche du déséquilibre acide-base humoral pour guider l'emploi de l'insuline et du bicarbonate.

Enfin il est curieux de constater que dans l'exemple précé-

dent l'alcalose s'est maintenue manifeste jusqu'à l'heure de la mort, bien que les doses d'alcalins et d'insuline aient été très fortement réduites durant les trois derniers jours. Nous ne faisons que noter ce fait sans pouvoir en donner une explication.

OBS. IX. — Mar... Marcel, 37 ans. Salle Corvisart, n° 22.

Ce malade est un diabétique qui a déjà traversé de grosses crises d'acidose. Durant la dernière qui remonte à décembre 1923 le coma n'a été évité que par l'emploi de fortes doses d'insuline. Depuis, Mar... a quitté le service mais il a pu être suivi et maintenu au traitement insulinién. Nous le revoyons chaque jour à l'occasion de sa piqûre. Son état général s'est beaucoup amélioré. Néanmoins il se produit de temps à autre de petites poussées d'acidose qui viennent inquiéter le malade.

En novembre 1924, les corps acétoniques sont en hausse. Le 14 ils atteignent 18 gr. 99. A cette date la réserve alcaline est de 32,1 vol. et le Ph de 7,30. L'acidose est donc à la limite de la compensation. Mar... se sent d'ailleurs plus fatigué que les jours précédents. La dose d'insuline est augmentée (15 unités au lieu de 10). Malgré cela les réactions de Legal et de Gerhardt deviennent encore plus affirmatives et le 19 novembre les corps acétoniques s'élèvent à 22 gr.45. En ne se fiant qu'à ces tests biologiques on pourrait croire que l'acidose a continué de se développer et l'on aurait tendance à donner une dose d'insuline encore plus forte. Pourtant l'acidose est alors en voie de disparition. De fait, la réserve alcaline s'est élevée de plus de 12 volumes depuis la dernière mesure. Elle est maintenant de 44,8 vol. et le Ph est situé dans la zone normale (Ph = 7,32). Par la suite l'élimination des corps acétoniques diminue notablement, bien que le malade ne prenne plus que 10 unités d'insuline.

Durant le mois de décembre Mar...grippé ne vient pas à l'hôpital; il continue chez lui son traitement. Nous le retrouvons en janvier 1925 dans un état assez satisfaisant. Jusqu'à la fin du mois de mars nous pouvons le suivre sans constater des modifications très nettes de son acidose. Le 31 mars notre diabétique se plaint d'une grande lassitude. Les corps acétoniques sont assez élevés (C. A = 13 gr. 87) mais la réserve alcaline se maintient au-dessus de 40 volumes. Les jours suivants nous ne voyons pas notre malade et nous apprenons qu'il est atteint d'une angine. Le 10 avril il est admis dans le service. Son angine est alors guérie mais un abcès s'est déclaré depuis quelques jours dans la fesse gauche. Le 11 au matin Mar... se sent fatigué et n'a pas grand appétit; il est inquiet et se rend compte du danger qu'il court. Les réactions de Legal et de Gerhardt sont très fortement positives

(C. A = 20 gr. 85). Pourtant on a déjà porté à 40 unités la dose journalière d'insuline. Est-il donc nécessaire de l'augmenter encore? Avant qu'une décision soit prise nous refaisons nos mesures : le Ph est normal (Ph = 7,35), ainsi que la réserve alcaline (R.A = 53,9 vol.). Il paraît donc inutile de renforcer le traitement. L'abcès est incisé le 12. Les réactions urinaires tendent peu à peu à diminuer. Le 17 l'état général est bien meilleur; le malade a repris confiance. L'urine ne contient plus que quelques grammes de corps acétoniques. L'amélioration persistant la dose d'insuline peut être bientôt diminuée et Mar... sort de l'hôpital au début de mai pour aller se reposer à la campagne. Avant son départ une dernière série de mesures nous a permis de constater que son acidose restait compensée et que sa réserve alcaline se maintenait au-dessus de 45 volumes % de plasma.

Dates	Traitement des 24 h. précédentes		R. de Legal	R. de Gerhardt	C. Acétoniques par 24 h.	R. A.	Ph
	Insuline	Alcalins					
14 nov.	10 unités	10 ^{gr} Bicarb. de Na	+++	+++	18,99	32,1	7,30
19 —	15 unités	id.	+++	+++	22,45	44,8	7,32
11 janv.	10 unités	id.	++	++	9,47	49,8	7,35
15 fév.	id.	id.	+++	+++	11,67	46,9	7,35
31 mars	30 unités	id.	++	++	13,87	41.	7,32
11 avril	40 unités	id.	+++	+++	20,85	53,9	7,35
2 mai	25 unités	id.	++	+	4,93	45,7	7,32

Pour nous cette observation met nettement en évidence l'intérêt que peut présenter la recherche de la réserve alcaline et du Ph sanguin dans les périodes critiques du diabète grave. Lorsque Mar... nous est revenu à l'hôpital fatigué par une semaine de maladie et porteur d'un abcès on était en droit de redouter une aggravation subite de son acidose. Les réactions urinaires et les dosages de corps acétoniques semblaient confirmer ces craintes. Nos mesures nous ont montré au contraire, que l'équilibre acide-base du sang était alors très voisin de la normale et la valeur pronostique que nous leur avons accordée paraît justifiée par les faits. Si l'on suit chez notre malade l'excrétion des corps acétoniques on voit qu'elle s'élève par deux fois d'une façon inquiétante au moment même où l'acidose sanguine devient moins intense. Ces désaccords seraient plus compréhensibles si notre diabétique avait pris de fortes doses de bicarbonate par périodes intermittentes. Mais ce n'est pas le

cas de Mar... qui est toujours resté à un traitement alcalin régulier et très faible (10 gr. de bicarbonate par jour).

Voici d'ailleurs l'observation d'un malade qui n'a jamais été soumis au traitement alcalin et chez lequel nous avons pu noter des discordances à peu près analogues.

OBS. X. — Bon... Pierre, 38 ans, chauffeur Salle Rabelais, n° 4.

Entre dans le service en janvier 1925, pour diabète avec dénutrition azotée. C'est un malade dont l'affection ne s'est révélée que depuis quelques mois. Son histoire clinique est assez banale. Elle se résume en des poussées successives d'acidose d'intensité moyenne. Une série de mesures faites tous les quinze jours environ nous a permis de suivre pendant plusieurs mois les variations de cette acidose, au point de vue du déséquilibre acide-base sanguin. Nous transcrivons nos résultats dans le tableau ci-dessous ainsi que les quantités de corps acétoniques contenues aux mêmes jours dans les urines. Si l'on compare ces différents chiffres, on peut constater qu'ils s'accordent parfaitement à certaines dates. Ainsi le 28 avril la réserve alcaline et le Ph sont à un niveau particulièrement bas (R. A. = 29,5 vol.; Ph = 7,25) et de leur côté les corps acétoniques sont plus abondants qu'ils ne l'ont jamais été (C. A. = 21 gr. 40). Ces renseignements correspondent d'ailleurs à une aggravation momentanée des symptômes cliniques. Ce jour-là, Bon... s'est senti beaucoup plus fatigué que d'habitude; il a eu quelques frissons, s'est plaint de vertiges et nous a paru légèrement obnubilé.

Dates	Traitement des 24 h. précédentes		R. de Legal	R. de Gerhardt	C. Acétoniques par 24 h.	R. A. Ph	
	Insuline	Alcalins				—	—
18 mars	8 unités	0	+	+f	3 ^{re} 52	39,4	7,31
2 avril	6 unités	0	++	++	7,01	43,3	7,37
17 —	20 unités	0	+++	+++	19,55	37,4	7,30
28 —	id.	0	+++	+++	21,40	29,5	7,25
13 mai	id.	0	++	+	2,75	43,7	7,33
3 juin	13 unités	0	++	++	3,67	42,9	7,36
25 —	id.	0	++	++	5,84	39,2	7,33

Mais en dehors de ce moment critique il est possible de relever plusieurs discordances. Le 18 mars et le 25 juin l'urine ne contient plus que quelques grammes de corps acétoniques (3 gr. 52 et 5 gr. 84). Pourtant la réserve alcaline est au dessous de 40 volumes, ce qui indique une acidose manifeste. D'autre part, comparons les mesures faites le 17 et le 28 avril. A ces dates l'élimination des corps acéto-

niques est sensiblement la même (19 gr. 55 et 21 gr. 40; tandis qu'il existe une différence très nette entre les valeurs correspondantes de la réserve alcaline (37,4 vol. et 29,5 vol.) et du Ph (7,30 et 7,25). Par contre le 18 mars et le 17 avril la réserve alcaline se tient à un niveau à peu près identique (39,4 vol. et 37,4 vol.) bien que les corps acétoniques soient beaucoup plus abondants à la deuxième date (19 gr. 55) qu'à la première (3 gr. 52). :

On voit donc que chez ce malade, comme chez Beauv... (obs. V) et chez Mar... (obs. IX) le seul dosage des corps acétoniques urinaires ne nous aurait pas toujours permis de juger exactement le degré de l'intoxication acide. Sans tenir compte des signes cliniques nous aurions pu croire que l'acidose était modérée alors qu'elle était intense (Cas de Beauv...). Inversement nous aurions pu estimer qu'elle était particulièrement forte alors qu'elle était presque nulle (Cas de Mar... et de Bon...).

De semblables constatations ont d'ailleurs été faites déjà par Van Slyke et Cullen (123) qui ont cité entre autres, un cas où malgré 20 grammes de corps acétoniques la réserve alcaline était normale. Delore (31) a observé des cas analogues. Ces faits tendent à prouver que *dans le diabète grave, la cétose urinaire, peut subir des variations qui ne correspondent pas ou qui ne correspondent que très imparfaitement à la valeur de l'acidose sanguine du moment.* Il serait toutefois trop absolu de conclure qu'il en est toujours ainsi. Chez plusieurs de nos diabétiques nous avons pu remarquer en effet qu'il semblait exister une concordance pour ainsi dire constante entre le débit urinaire des corps acétoniques et la gravité du déséquilibre acide-base humoral. En lisant l'observation suivante nous en trouverons un exemple typique.

OBS. XI. — Dur... Berthe, 31 ans.

C'est une malade de la consultation externe du service. Elle y vient régulièrement depuis 1923 date à laquelle la glycosurie a été reconnue à l'occasion d'un prurit vulvaire. L'acidose est apparue plusieurs mois plus tard, et cette diabétique qui présentait jusque-là un certain degré d'obésité (80 kgr. pour 1 m. 60) a maigri fortement par la suite (67 kgr.). Pendant près d'un an l'acidose est restée faible; on a pu interrompre par moment le traitement à l'insuline. Mais en novembre 1924 l'excrétion des corps acétoniques est devenue beaucoup plus

abondante. A certains jours elle s'est élevée à plus de 40 grammes. Cependant il n'y a pas eu de menace sérieuse de coma et une dose légèrement plus forte d'insuline a suffi pour faire tomber rapidement cette excrétion à quelques grammes. Pour notre part nous suivons la malade depuis mars 1925. Nous la voyons chaque matin à l'hôpital où elle vient se faire sa piqûre d'insuline (13 unités). Jusqu'au mois de mai nous pouvons constater que l'état général se maintient très satisfaisant : Dur... ne se plaint d'aucun malaise. Elle peut faire d'assez longues marches sans éprouver une grande fatigue. Son poids s'est accru de plusieurs kilogrammes. L'embonpoint tend même à redevenir excessif (73 kgr.). Si l'on rapproche les résultats fournis par les différentes mesures faites au cours de cette période on peut remarquer (tableau ci-dessous) que les corps acétoniques ne dépassent pas 5 grammes, que la réserve alcaline reste comprise entre 46 et 49 volumes et le Ph entre 7,35 et 7,38. Tous ces renseignements concordent en somme pour caractériser une acidose légère.

Vers la fin du mois de mai et durant tout le mois de juin, la malade se sent beaucoup moins bien. Cette aggravation s'est produite depuis qu'elle a été forcée de reprendre une vie plus active. Elle éprouve surtout une grande faiblesse dans les jambes. La chaleur la fatigue. Elle a parfois des nausées et se plaint souvent de sensation de froid aux extrémités. Il est aisé de prévoir qu'il se produit alors une recrudescence de l'acidose. Quelle en est l'intensité? Le taux des corps acétoniques oscille de 16 à 24 grammes. La réserve alcaline se maintient entre 30 et 32 volumes et le Ph entre 7,29 et 7,32 : l'acidose est forte. Durant cette période comme dans la précédente nos mesures ne permettent donc pas de relever la moindre discordance entre les indices urinaires et sanguins.

Dates	Traitement des 24 h. précédentes		R. de Legal	R. de Gerhardt	C. Acétoniques par 24 R.	R. A.	Ph.
	Insuline	Alcalins					
23 mars	13 unités	$\left\{ \begin{array}{l} 40 \text{ gr. Bicarb. de Na} \\ 4 \text{ gr. Sulf.} \\ 4 \text{ gr. — de Mg} \end{array} \right\}$	++	++	4 ^{re} 92	47,4	7,36
9 avril	id.	id.	+	+	4,04	47,7	7,38
23 —	id.	id.	+ f	+ f	indosables	46 6	7,35
11 mai	id.	id.	0	0	id.	48 5	7,38
28 —	id.	id.	+++	++	19,50	31,3	7,32
12 juin	15 unités	id.	+++	+++	23,18	30,6	7,32
1 ^{er} juillet	id.	id.	+++	+++	16,97	31,1	7,29

Certes ces résultats seraient beaucoup plus affirmatifs si nous avions pu faire chaque jour nos dosages pendant plusieurs mois. Mais il est impossible d'imposer à des malades des prises de

sang aussi fréquentes. Néanmoins il nous semble que cette observation fait nettement contraste avec les précédentes dans lesquelles nous n'avons souvent trouvé aucun parallélisme entre l'intensité de l'acidose sanguine et celle de la cétose urinaire.

Jusqu'ici nous avons lu surtout des observations de diabétiques présentant une acidose forte ou moyenne. Voyons à quels niveaux se tiennent la réserve alcaline et le Ph dans un cas bénin d'acidose.

Obs. XII.— Mait... René, 37 ans, charpéntier. Salle Rabelais, n° 17. Entre dans le service le 3 mars 1925.

Il s'agit d'un diabète reconnu et soigné depuis trois ans.

D'après les renseignements fournis par le malade l'acidose n'a jamais été très forte. Plusieurs dosages de corps acétoniques ont déjà été faits : les quantités trouvées ne dépassaient pas quelques grammes. Cependant un traitement à l'insuline a été suivi pendant plusieurs mois au cours de l'année précédente. Mait... vient à l'hôpital parce qu'il se sent très fatigué. Il se plaint de céphalée et d'insomnie. Il a fortement maigri. Dès son entrée on le met au régime et à une faible dose d'insuline (3 unités). A ce moment les réactions de Legal et de Gerhardt sont légères et les urines contiennent en moyenne 5 grammes de corps acétoniques. Le 12 mars nous pouvons constater que la réserve alcaline n'est que très légèrement abaissée (R. A = 49,9 vol.) et que le Ph est normal (Ph = 7,36). L'acidose est donc insignifiante.

Dates	Traitement des 24 h. précédentes		R. de Legal	R. de Gerhardt	C. Acétoniques par 24 h.	R. A.	Ph.
	insuline	Alcalins					
12 mars	3 unités	0	+	+	4 ^{re} 96	49,9	7,36
25 —	id.	0	++	+++	9,04	47,7	7,33
1 ^{er} avril	6 unités	0	+ f	0	indosables	54,2	7,35
18 —	id.	0	0	0	id.	49,	7,32
25 —	id.	0	0	0	id.	55,2	7,35

Nous refaisons nos mesures le 25 mars. Ce jour-là les urines sont plus riches en corps acétoniques (C.A = 9 gr.04) mais le déséquilibre acide-base ne s'est guère accentué (R. A = 47,7 vol.; Ph = 7,33). On double pourtant la dose d'insuline pour essayer de faire disparaître complètement l'acidose. Ce résultat est obtenu en quelques jours. Le 1^{er} avril les urines ne renferment pour ainsi dire plus de corps acétoniques, la réserve alcaline atteint presque 55 volumes et le Ph est de 7,35. Mait... dont l'état est grandement amélioré quitte l'hôpital dès le lendemain pour reprendre son travail. Le traitement insulinién est continué et nous pouvons suivre le malade. Durant un mois les réactions urinaires

restent négatives ou très faibles. Une nouvelle mesure de la réserve alcaline est faite le 18 avril. Elle montre que malgré la reprise du travail l'acidose se maintient légère (R. A = 49 volumes; Ph = 7,32). Le 25 avril l'équilibre acide base du sang est normal (R. A = 55,2 vol.; Ph = 7,35). Les injections d'insuline sont supprimées dans le courant du mois de mai et depuis nous sommes sans nouvelles du malade qui nous a promis de revenir nous voir dès qu'il se sentirait fatigué.

Rapprochons dès maintenant les renseignements principaux fournis par cette suite de documents :

I. — *a*) Trois observations se rapportent à des cas d'acidose particulièrement graves qui aboutissent au coma puis à la mort.

Dans le premier de ces cas (obs. II) la réserve alcaline s'abaisse jusqu'à 27 volumes environ, sans qu'il apparaisse aucun symptôme prémonitoire du coma. Le lendemain le coma est complet et à ce moment la réserve alcaline est réduite à 20 volumes. La malade meurt seize heures plus tard.

Chez un autre malade dans le coma (obs. VI) trois heures avant la mort la réserve alcaline n'est que de 16,8 vol. et le Ph de 7,04.

Enfin dans un dernier cas où le coma ne survient que tardivement (obs. VII) la réserve alcaline tombe à 14,4 vol. trois heures avant la mort; le Ph correspondant est de 7,06.

D'autre part une de nos observations (obs. V) montre un cas de coma suivi de guérison grâce à l'emploi de doses considérables d'insuline. Au moment le plus critique la réserve alcaline est de 19 vol. 5 et le Ph de 7,20.

Ces quelques chiffres sont évidemment insuffisants pour avoir une signification statistique précise. Mais sans rechercher cette précision on peut constater que les observations précédentes s'accordent parfaitement entre elles pour indiquer l'extrême gravité de l'acidose diabétique, lorsque la réserve alcaline ne dépasse pas 20 volumes % de plasma et lorsque le Ph n'est pas supérieur à 7,20 (décompensation manifeste). Chez nos malades le coma est installé ou très proche et pour trois d'entre eux la mort survient rapidement malgré un traitement intensif par l'insuline et les alcalins.

b) En dehors de ces cas excessivement sévères nos observations apportent encore plusieurs exemples d'acidose franche-

ment décompensée. Cette décompensation correspond ordinairement à des périodes inquiétantes par l'allure des manifestations cliniques. Le coma n'est pas atteint mais il existe suivant les cas une très légère somnolence avec sensation de barre épigastrique (obs. V), un état de dépression physique et psychique et quelques vertiges (obs. X), des vomissements (obs. VI) ou simplement une grande fatigue accompagnée d'anorexie (obs IX et XI). Chez ces malades le déséquilibre acide-base du sang se chiffre alors par des valeurs comprises entre 24 et 32 volumes pour la réserve alcaline, entre 7,25 et 7,30 pour le Ph.

c) Nos observations contiennent enfin de nombreux exemples d'acidose bien compensée (Ph supérieur à 7,30). Dans ces cas l'abaissement de la réserve alcaline est en général beaucoup plus restreint. Le niveau le plus bas qui se trouve correspondre à un Ph normal est de 30,6 vol. (obs. XI). Mais le plus souvent les chiffres obtenus se tiennent entre 40 et 55 volumes. Les symptômes d'acidose présentés par les malades sont parfois encore assez accusés (obs IX et XI); fréquemment ils sont très légers ou inexistant.

Dans leur ensemble ces résultats viennent en somme confirmer l'opinion des différents auteurs qui ont étudié les variations de l'acidose sanguine dans le diabète grave [Van Slyke, Cullen, Stillmann et Fitz, (125), Joslin (69), Whitney (137), Bigwood (13), Davies, Lambie, Lyon, Meakins et Robson (30), Delore (31)]. Avec eux nous croyons qu'il faut établir une distinction essentielle entre la gravité des *acidoses décompensées* et celle des *acidoses compensées*. Dès que le Ph s'abaisse nettement au-dessous de la normale, le pronostic devient sévère. Une forte décompensation fait prévoir la possibilité d'une chute rapide vers le coma et la mort. Elle indique qu'on ne peut plus compter sur le mécanisme régulateur de la neutralisation sanguine pour enrayer la poussée d'acidose qui a déjà dépassé ce système de défense: le danger est imminent. En cas d'acidose bien compensée, le pronostic immédiat est au contraire beaucoup moins grave; l'organisme possède encore une provision suffisante de bases pour lutter contre l'envahissement acide. Entre ces deux états extrêmes, il existe une étape intermédiaire au cours de laquelle se fera la décompensation si elle se produit. D'après nos mesures, la décompensation survient habituellement une fois que la réserve alcali-

line est tombée au-dessous de 30 volumes; elle est exceptionnelle et presque nulle pour nos chiffres de réserve alcaline supérieurs à 40 volumes. Nous situons donc la zone de transition entre ces limites et nous acceptons volontiers l'échelle de gravité suivante établie par Mayers (101) :

R.A	{	de 53 à 40 vol.	—————>	acidose latente.
		de 40 à 30 vol.	—————>	acidose manifeste.
		au dessous de 30 vol.	—————>	acidose grave.

Ces moyennes correspondent d'ailleurs à celles qui sont généralement adoptées, même pour l'appréciation des acidoses non diabétiques.

II.— Au cours de nos observations, nous avons vu qu'il existe un désaccord assez fréquent, entre l'intensité de l'acidose sanguine et le taux des corps acétoniques urinaires. Ces discordances sont habituelles lorsqu'on soumet les diabétiques acidotiques à la médication bicarbonatée, qui favorise l'élimination des composés acétoniques par les urines, en même temps qu'elle augmente la réserve des bases sanguines.

Cependant chez quelques-uns de nos malades (ob. V et X) non traités par les alcalins, nous avons pu remarquer également des variations de l'acétonurie ne correspondant nullement à la courbe de la réserve alcaline du plasma. Ces exemples viennent s'ajouter à ceux qui ont été déjà fournis par Van Slyke et Cullen et par Delore. Ils montrent que la seule mesure de la cétose urinaire ne renseigne pas toujours d'une façon précise sur la valeur de l'acidose diabétique. Mais ces faits ne peuvent être considérés comme constants, car bien souvent nous avons trouvé une relation significative entre le poids de corps acétoniques excrétés et la gravité du déséquilibre acide-base humoral.

Ces constatations étant faites, nous avons voulu compléter nos recherches en essayant de préciser le point suivant: dans le diabète grave existe-t-il un rapport régulier entre le débit urinaire des acides organiques (cétoniques et non cétoniques) et l'intensité de l'acidose sanguine? Nous avons pensé en effet qu'en dosant uniquement les composés acétoniques, nous ne tenions compte que d'une partie des acides organiques fournis par l'émonctoire rénal. Or, les acides organiques non cétoniques (ac. butyrique, propionique, lactique, etc.), sont en général très abon-

dants dans les urines des diabétiques acidosiques [Van Slyke et Palmer 126)]. Bock, Field et Adair (16) ont observé des cas de diabète grave dans lesquels l'acidose était due en grande partie à des acides organiques n'appartenant pas au groupe cétonique. D'autre part, comme l'ont montré M. Labbé, Bith et Nepveux (83) l'excrétion des corps acétoniques est souvent plus irrégulière que celle des acides organiques totaux qui reste plus constante pour une période donnée. *Nous nous sommes donc demandé, si la mesure de l'acidurie organique n'est pas plus exactement en rapport avec le déséquilibre acide-base du sang que ne l'est le dosage des corps acétoniques urinaires.*

Chez plusieurs de nos diabétiques, nous avons titré l'acidité organique des urines en appliquant la méthode de Van Slyke et Palmer (1).

Nous avons déterminé en même temps la cétose urinaire et l'acidose sanguine. Ces mesures conjuguées nous ont fourni des résultats peut-être encore moins concordants que ceux que nous avons obtenus jusque-là. D'après la comparaison de nos chiffres, il nous semble que'on ne peut rien déduire du taux des acides organiques urinaires quant à la valeur de la réserve alcaline du plasma.

Nous rapprochons dans le tableau suivant les désaccords qui nous paraissent les plus manifestes; nous les croyons suffisants pour justifier notre opinion.

Noms	N ^{os} des mesures	Dates	C. Acétoniques par 24 heures (en poids d'acide β oxybutyrique)	Ac. organiques totaux par 24 heures (en cc. de HCl $\frac{N}{10}$)	R. A.	Ph.
M ^{me} Lej....	1	26 mai	1 ^{er} 38	1.400 cc.	44,4	7,35
	2	8 juin	4,14	3.870 —	48,7	7,35
	3	30 —	17,60	3.700 —	40,9	7,33
Deg.....	4	13 mai	0,96	2.520 —	41	7,31
	5	26 —	3,96	1.380 —	49,9	7 37
	6	18 juin	3,97	1.156 —	50,3	7,35
Bon.....	7	28 avr.	21,40	2.470 —	29,5	7,25
	8	3 juin	3,67	1.024 —	42,9	7,36
	9	25 —	5,84	1.500 —	39,2	7,33

1. Cette méthode dont la technique a été exposée en France par Goiffon et Nepveux (46) exprime en centimètres cubes de HCl $\frac{N}{10}$ les quantités d'acides organiques contenues dans les urines. Chez les individus normaux les taux obtenus varient de 300 à 800 cc. pour l'émission des 24 heures. Chez les diabétiques acidosiques ils peuvent atteindre 10.000 et même 20.000 cc.

Chez une même malade (mesure 1 et 2), nous voyons l'élimination des acides organiques passer de 1.400 centimètres cubes de $\text{HCl} \frac{\text{N}}{10}$ à 3.870 centimètres cubes sans que la réserve alcaline s'abaisse; au contraire elle augmente légèrement (44,4 vol. et 48,7 vol.) Pour deux malades (mesures 3 et 4) nous trouvons une différence très nette entre les valeurs de l'acidité organique urinaire (3.700 et 2.520 centimètres cubes); cependant dans les deux cas, la réserve alcaline est identique (40,9 vol. et 41 vol.). Une contradiction semblable peut être mise en évidence entre les mesures 2 et 5. Comparons les mesures 5 et 9: les taux d'acides organiques sont assez rapprochés (1.380 et 1.500 centimètres cubes) mais il n'y a aucune correspondance entre les volumes de CO_2 représentant les réserves alcalines respectives (49,9 vol. et 39,2 vol.). Il en est de même pour les mesures 4 et 7 et pour les mesures 6 et 8. Pourtant toutes ces déterminations ont été faites chez des malades non traités par les alcalins.

Ces discordances tiennent sans doute, en partie, à ce que nos diabétiques n'ont pas été soumis à des régimes toujours équivalents. On sait en effet que l'acidité organique des urines dépend pour une part de l'alimentation (M. Labbé, Bith et Nepveux) (83). Quoi qu'il en soit, comme il est impossible d'imposer un régime identique et constant aux différents malades, les chiffres précédents n'en gardent pas moins une signification formelle : *chez les diabétiques acidotiques, il n'existe pas de relation stable entre le taux des acides organiques titrés dans les urines et le niveau de la réserve alcaline caractérisant l'intensité de l'acidose du sang.*

En résumé, ni le dosage de l'acétonurie (corps acétoniques totaux) ni celui de l'acidurie organique ne peuvent être substitués aux mesures du Ph et de la réserve alcaline du plasma, pour déterminer d'une façon précise, le déséquilibre acide-base qui accompagne les états d'acidose diabétique. Nous sommes loin de conclure que ces dosages urinaires sont incapables d'apporter des indications utiles pour le clinicien, surtout lorsqu'ils sont répétés fréquemment, mais nous ne croyons pas qu'ils permettent d'apprécier avec certitude l'acidose sanguine du moment. Il semble en effet que l'excrétion rénale des acides organiques et des composés acétoniques n'est pas étroitement liée aux variations

du déséquilibre acido-basique du sang. En suivant sur le papier, une courbe de l'élimination urinaire des corps acétoniques ou des acides organiques, on serait dans l'impossibilité de dire pour une date donnée, si la réserve alcaline du plasma est alors en hausse ou en baisse et d'en fixer la valeur même très approximativement.

Cette indépendance relative entre les stigmates urinaires et sanguins, résulte probablement du fait que les produits acides anormaux qui prennent naissance dans l'organisme des diabétiques ne sont pas rejetés par le rein d'une façon régulière au fur et à mesure de leur production ; on peut admettre que durant certaines périodes, il se produit une rétention partielle de ces produits dans les tissus et dans le sang. Les brusques débâcles des corps acétoniques, que l'on observe de temps en temps chez les diabétiques graves, plaident en faveur de cette conception. En dosant les corps acétoniques et les acides organiques contenus dans les urines, on ne peut évaluer que la portion de ces substances qui a franchi la barrière rénale. Or, ce qu'il importe de connaître, pour obtenir un pronostic précis et diriger un traitement justement approprié, c'est le degré actuel de l'intoxication acide qui se développe dans les humeurs du malade. Le témoin le plus immédiat de cette intoxication est le déséquilibre acide-base du sang, constituant par lui-même l'état d'acidose. Comme nous l'avons vu, ce déséquilibre peut être connu rapidement et d'une façon extrêmement rigoureuse par la recherche de la réserve alcaline et du Ph sanguin. C'est donc à la mesure directe de ces indices et non à des titrations urinaires qu'il faut logiquement donner la préférence pour estimer la défense de l'organisme dans sa lutte contre les acides. Pour nous, cette méthode d'investigation présente un intérêt encore plus certain depuis que nos observations nous ont permis de constater la valeur des renseignements qu'elle peut fournir sur l'évolution de l'acidose chez les diabétiques graves.

Le Ph et la réserve alcaline du plasma sont, à notre avis, des tests biologiques de premier ordre qui permettent mieux que tout autre de fixer avec précision la gravité d'une acidose diabétique, mais nous ne pensons nullement que leur évaluation peut dispenser de mesures complémentaires portant sur le sang, les urines ou l'air alvéolaire du malade. L'unification des moyens d'étude ne pourrait que nuire à la valeur des résultats ;

De nouveaux procédés de recherches viennent d'entrer dans la pratique médicale du diabète grave; ils ne font que s'ajouter à ceux que l'on possédait jusque-là. En coordonnant de plus nombreuses données, peut-être aboutira-t-on à des conclusions plus proches de la vérité.

CONCLUSIONS

I. — La mesure du Ph et de la réserve alcaline du plasma, par les méthodes de Cullen et de Van Slyke, est capable de fournir au clinicien des renseignements très utiles, pour le diagnostic, le pronostic et le traitement de l'acidose diabétique.

1° Cette double mesure permet d'établir avec certitude le diagnostic d'acidose. Ce diagnostic peut être affirmé, dès que la réserve alcaline (plus exactement, la teneur réelle en bicarbonates du plasma du sang veineux) s'abaisse au-dessous de 50 volumes % de plasma. L'acidose est encore plus manifeste, s'il existe en même temps une réaction sanguine anormale, traduite par un Ph inférieur à Ph 7,30.

2° L'évaluation de l'acidose au moyen de ces déterminations, comporte une signification pronostique particulièrement intéressante. A ce point de vue, il faut nettement distinguer les *acidoses* « *compensées* » dans lesquelles on ne trouve qu'un léger abaissement de la réserve alcaline, sans altération concomitante du Ph humoral, des *acidoses* « *décompensées* » qui sont caractérisées à la fois par une forte diminution de la réserve alcaline et par une élévation ionique du sang. Les premières sont des acidoses latentes qui n'impliquent pas un pronostic immédiat sévère. Le niveau de la réserve alcaline, ordinairement compris dans ces cas, entre 40 et 50 volumes % de plasma, indique la réalité de l'acidose et par cela même annonce le danger; mais la compensation montre que ce danger n'est pas imminent, car l'organisme se défend encore efficacement contre l'intoxication acide. Les secondes sont au contraire des acidoses graves, qui doivent faire prévoir la possibilité d'une évolution rapide vers le coma et la mort. L'acidité ionique est franchement anormale ($\text{Ph} < 7,30$) et le plus souvent la réserve alcaline n'atteint pas 30 volumes % de plasma. Ici, la décompensation confirme le danger; elle témoigne de l'intensité de l'acidose, qui dépasse

maintenant la défense physiologique de l'organisme. Une défaillance momentanée de cette défense, ou un nouvel accroissement du débit des produits acides, peut suffire pour accentuer brusquement le déséquilibre acide-base humoral, jusqu'à un degré incompatible avec la vie.

D'après nos observations, comme d'après la documentation bibliographique, lorsque la réserve alcaline devient inférieure à 20 volumes, le coma est généralement installé et une terminaison fatale, peut être considérée probable. Cependant, ainsi que nous l'avons constaté dans un cas, la guérison du coma peut survenir bien que la réserve en bases alcalines soit tombée au-dessous de 20 volumes % de plasma.

3^o Les mesures en question, peuvent apporter de précieuses indications pour diriger le régime et le traitement médicamenteux du diabète grave. A l'approche du coma et durant le coma, elles permettent notamment de contrôler directement l'efficacité de l'insuline et des alcalins sur le développement de l'acidose.

II. — La mesure de l'acidité ionique et des bases alcalines du sang, présente d'importants avantages sur les méthodes appréciant la valeur de l'acidose diabétique, d'après le teneur des urines, en corps acétoniques ou en acides organiques.

1^o La détermination d'un Ph sanguin et d'une réserve alcaline est plus rapide que les dosages précédents, qui nécessitent la récolte des urines des vingt-quatre heures et qui sont par eux-mêmes plus ou moins longs. En moins d'une heure on peut être fixé sur la gravité d'une acidose, en utilisant les techniques de Cullen et de Van Slyke.

2^o La recherche systématique du Ph et de la réserve alcaline du plasma, permet de suivre l'évolution de l'acidose diabétique d'une façon plus rigoureuse que le dosage des corps acétoniques et des acides organiques urinaires. Il n'existe pas en effet un rapport constant, entre l'excrétion rénale de ces substances et l'intensité du déséquilibre acide-base du sang. Des désaccords très nets, peuvent se produire entre ces facteurs, même lorsque les malades ne sont pas soumis à la médication bicarbonatée.

La connaissance de la « cétose » urinaire et celle de l'acidurie organique, paraissent donc insuffisantes à elles seules pour juger de l'acidose humorale. Pour obtenir une précision certaine dans

cette évaluation, il est indispensable de compléter les recherches par la mesure de la réserve alcaline et de l'acidité ionique du sang.

III. — A notre avis, cette nouvelle méthode d'investigation mérite d'être généralisée, car nous croyons qu'elle constitue un des meilleurs moyens, que l'on ait actuellement en clinique, pour étudier l'évolution d'une acidose diabétique et pour prévenir l'apparition du coma.

**Vu : le Président de la thèse,
LABBÉ**

**Vu : le Doyen,
ROGER**

**Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. LAPIE**

BIBLIOGRAPHIE

1. ABDERHALDEN ET PREGI. — *Hofmeister Beitr.*, IX, 1907.
2. ABDT. — *Revue d'Hygiène*, 1923, XLV, 1.
3. AMBARD ET SCHMID. — *C. R. Soc. Biol.*, 1922, LXXXVI, 864.
4. AUGER. — *Bull. Soc. Chim.*, 1921, XXIX, 329.
5. BAER ET BLUM. — *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, 1906-1910.
6. BARBAUDY. — *Rev. génér. des Sciences pures et appliquées*, 1925.
7. BARCROFT. — *The respiratory functions of the blood*. Cambridge, 1914.
8. BAYLISS. — *J. Phys.*, 1921, LIII, 162.
9. BENEDICT. — *Pflüger's Archiv.*, 1906, CXV.
10. BEZANÇON ET LABBÉ. — *Traité du Sang*. Ed. 1904 (Steinheil, édit.).
11. BIGWOOD. — *Bull. Soc. Royale des Sciences Med. et Nat. de Bruxelles*, 1923, n° 9 et 10.
12. — *An. Med.*, janvier 1925.
13. — *Bruxelles Medical*, 1^{er} novembre 1923.
14. — *J. de Phys. et Path. Gen.*, 1924.
15. BLUM, DELAVILLE ET VAN CAULAERT. — *Presse médicale*, 17 janvier 1925.
16. BOCK, FIELD ET ADAIR. — *J. of Metab. Research*, IV, juillet-août 1923.
17. BOHR. — *Skand. Arch. Phys.*, 1905, XVII, 104.
18. CHRISTIANSEN, DOUGLAS ET HALDANE. — *J. of Phys.*, 1914, XLVIII, 244.
19. CLARK. — *The determination of Hydrogen Ions*. Williams et Wilkins Company. Baltimore, 1922.
20. CLOGNE. — *J. Pharm. et Chim.*, janvier 1920.
21. COLLIP ET BACKUS. — *Am. J. Phys.*, 1920, LI, 509.
22. CULLEN. — *J. Biol. Chem.*, 1922, LII, 501.
23. CULLEN ET JONAS. — *J. Biol. Chem.*, 1923, LVII, 541.
24. DALE ET EVANS. — *Jour. of Phys.*, 1920, LIV, 167.
25. DAUPHIN. — Thèse Paris, 1913.
26. DAUTREBANDE. — *Le Scalpel*, avril 1923.
27. — *Bull. Leg. cont. la Tubercul.*, juillet 1923.

28. — *L'Acidose en Pathologie* (Soc. royale des Sciences med. de Bruxelles, 1924, n° 8).
29. DAVIES, HALDANE ET KENNAWAY. — *J. of Phys.*, 1920, LIV, 32.
30. DAVIES, LAMBIE, LYON, MEAKINS ET ROBSON. — *Brit. Méd. Journ.*, 19 mai 1923.
31. DELORE. — *J. Méd. de Lyon*, 5 juin 1924.
32. — *Presse médicale*, 14 janvier 1925.
33. DESGREZ, BIERRY ET RATHERY. — *C. R. Ac. Sc.*, juillet 1923.
34. DESGREZ ET SAGGIO. — *Bull. Soc. Biol.*, 1907, 288.
35. DODDS. — *Brit. J. of Experim. Pathology*, 1923, IV, 13.
36. DOISY, BRIGGS ET EATON. — *J. Biol. Chem.*, 1922, LIII, 61.
37. — *J. Biol. Chem.*, 1922, LIV, 305.
38. DOISY ET EATON. — *J. Biol. Chem.*, 1924, XLVII, 377.
39. DONNAN. — *Zeit. f. Elektrochem.*, 1914, LXVII, 572.
40. DOURIS. — *Bull. Scien. Pharmacol.*, 1923, XXX, 469 et 538.
41. EVANS. — *J. of Phys.*, 1921, LV, 159.
42. FABRE. — *Journ. Pharm. et Chimie*, 1922, XXV, 25 et 58.
43. FERNBACH ET HUBERT. — *C. R. Ac. des Sciences* 1900, CXXXI, 293.
44. FRIDERICIA. — *Berlin. Klin. Woch.*, 1914, LI, 1268.
45. — *J. Biol. Chem.*, 1920, XLII, 237.
46. GOIFFON ET NEPVEUX. — *C. R. Soc. de Biol.*, 27 mai 1928, 1132.
47. GRANT ET COLDMAN. — *Am. J. Phys.*, 1920, LIV, 103.
48. GUIART ET GRIMBERT. — *Précis de diagnostic*, 1922. Lamarre, éditeur.
49. GUILLAUMIN. — *J. Pharm. et Chim.*, 1922, XXV, 173, 221 et 306.
50. — *J. Pharm. et Chim.*, 1^{er} janvier 1924.
51. GURBER. — *Sitzungsb. Med. Phys. Ges.*, 1895, 28.
52. HALDANE ET PRIESTLEY. — *J. of Phys.*, 1905, XXXII, 225.
53. HARROP ET BINGER. — *J. of Pharm. and Exp. therap.*, 1917, X, 105.
54. HASSELBACH. — *Biochem. Zeits.*, 1912, XLVI, 403.
55. — *Biochem. Zeits.*, 1916-1917, LXXVII, 112.
56. HENDERSON (J. L.). — *Ergeb. der. Physiol.*, 1909, VIII, 254.
57. — *J. Biol. Chem.*, 1920, XLI, 401.
58. — *J. Biol. Chem.*, 1921, XLVI, 44.
59. HENRIQUES. — *Hoppe Seyler's Zeits f. phys. chem.*, 1924, 138, 254.
60. HIRSCHFELD. — *Zeits. f. Klin. Med.*, 1895.
61. HOWLAND. — *Quarter J. of. Med.*, 1918, XI, 289.
62. HOWLAND ET MARRIOTT. — *Amer. Jour. Diseases of Chil.*, 1916, XI, 309.
63. — *Arch. int. Méd.*, 1918, XXII, 477.

64. HUGOUNENQ ET MOREL. — *Lyon Medical*, 1906.
65. — *Congrès de Médecine*, Lyon, 1911.
66. JAKSCH (VON). — *Über Acetonurie u. Diaceturie*. Berlin, 1885.
67. JEANNEY. — *Zeit. f. Phys. chem.*, 1912, LXXVI, 99.
68. JOFFÉ ET POULTON. — *J. of Phys.*, 1920, LIV, 129.
69. JOSLIN. — *The Treatment of diabetes mellitus*, 2^e éd. Philadelphie et New-York.
70. KAULICH. — *Prager Vierteljahresschr.*, 1860, LXVII, S. 58.
71. KLING ET LASSIEUR. — *Chimie et Industrie*, août 1923.
72. KOJO. — *Berlin. Klin. Wochenschr.*, 1910, n° 58.
73. KOLTHOFF. — *Der Gebrauch von Farbenindicateuren*. Berlin, 1923.
74. KULZ. — *Klin. Erfahrung ub. Diabetes*. Iéna, 1899.
75. HUSSMAUL. — *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1874, XIV.
76. LABBÉ (H.). — *La Médecine*, février 1925.
77. LABBÉ (H.) ET VITRY. — *Presse médicale*, 23 novembre 1912, 983.
78. LABBÉ (M.). — *C. R. Ac. des Sciences*, août 1903.
79. — *Des variations de l'alcalinité du sang* (*Presse médicale*, 18 octobre 1902).
80. LABBÉ (M.) ET BITH. — *L'aminocidurie chez les diabétiques*. Cong. Med. de Lyon, 1911.
81. — *Progrès médical*, 2 déc. 1911, n° 48.
82. LABBÉ (M.), BITH ET NEPVEUX. — *C. R. Soc. de Biol.* 1922, 8 juillet.
83. — *Presse médicale*, 6 juin 1923.
84. LABBÉ (M.) ET DAUPHIN. — *Soc. Biol.*, 15 novembre 1913.
85. LABBÉ (M.), LABBÉ (H.) ET NEPVEUX. — *Dosage de l'acétone et de l'acide β oxybutyrique dans l'urine*. *Pres. méd.*, 24 fév. 1923.
86. LABBÉ (M.) ET NEPVEUX. — *Rapport sur l'acidose*. Cong. Méd. de Nancy, 1925.
87. LABBÉ (M.) SLOSSE ET NEPVEUX. — *Bull. Soc. Med. des Hôpitaux*, 31 juillet 1924.
88. LABBÉ (M.) ET VIOLLE. — *Presse médicale*, 8 avril 1911.
89. LAIGNEL-LAVASTINE ET CORNILIUS. — *Soc. de Biol.*, 18 octobre 1924.
90. LAMBLING. — *Précis de Biochimie* (Masson, 1921).
91. LASSIEUR. — *Bull. Soc. Chim.*, 1922, XXXI, 827.
92. LÉPINE. — *Rev. médicale*, 1887.
93. LEVY-ROWNTREE ET MARRIOTT. — *Arch. Inter. Medicine*, 1915, XVI, 309.
94. LUMIÈRE (A. ET L.) ET BARBIER. — *Arch. Med. Exper.*, nov. 1921, 791,

95. LUTHJE. — *Thérapie d. Gegenwart*, 1910.
96. MAC CASKEY. — *J. Am. Med. Assoc.*, 1916, LXVI, 350.
97. MAC LEOD. — *Physiology and Biochemistry in Modern Medicine*; 1918, Saint-Louis.
98. MAGNUS LEVY. — *Das Coma Diabeticum und seine Behandlung*. Berlin, 1909.
99. MANN ET MAGATH. — *Proc. Amer. J. of. Physiol.*, LV, 286.
100. MARRIOTT. — *Arch. Intern. Med.*, 1916, XVII, 840.
101. MAYERS. — *Practical chemical analys of blood*. Saint-Louis, 1921, p. 71.
102. MEANS, BOOK, WOODWELL. — *J. of. exp. med.*, 1921, XXIII, 201.
103. MICHAELIS. — *Die Wasserstoffionen Konzentration*. Berlin, 1922.
104. — *Manuel de techniques de physicochimie* trad. par Chabanier et Lobo-Onell, 1923. Masson, édit.
105. MINKOWSKI. — *Arch. f. exp. Path.*, 1884, XVIII, S. 35.
106. NASH ET BENEDIKT. — *J. Biol. Chem.*, XLVIII, 463.
107. NASSE. — *Pflug. Arch.*, 1878, XVI, 604.
108. NAUNYN. — *Das diabetes mellitus*. Vienne, 1910.
109. PARSONS. — *J. of. Phys.*, 1917, LI, 440.
110. PONSELLE. — *Bull. Institut Pasteur*, 1920, XVIII, 600.
111. RATHERY ET BORDET. — *Paris Médical*, 7 mai 1921.
112. ROSEBLOOM. — *N. Y. med. J.*, 1915, 102, 204.
113. RUSSEL. — *Biochemical Journal*, 1923, XVII, 72.
114. SCHLOSS ET HARRINGTON. — *Amer. J. Diseases of Child.*, 1919, XVII, 85.
115. SCOTT. — *Arch. Int. Med.*, 1920, XXVI, 544.
116. SLYKE (VAN). — *J. Biol. Chem.*, 1917, XXX, 347.
117. — *J. Biol. Chem.*, 1921, XLVIII, 153.
118. — *Phys. Reviews*, 1921, I, 141.
119. — *J. Biol. Chem.*, 1922, LI, 359.
120. — *J. Biol. Chem.*, 1922, LII, 495.
121. — *J. Biol. Chem.*, 1922, LIII, 225.
122. — *J. Biol. Chem.*, XXXII, 456.
123. SLYKE (VAN) ET CULLEN. — *J. Biol. Chem.*, 1917, XXX, 289, 296, 347.
124. — SLYKE (VAN) CULLEN ET STILLMANN. — *J. Biol. Chem.*, 1919, XXXVIII, 167.
125. SLYKE (VAN) CULLEN, STILLMANN et FITZ. — *J. Biol. Chem.*, 1917, XXX, 405.
126. SLYKE. (VAN) ET PALMER. — *J. Biol. Chem.*, 1920, XLI, n° 4.
127. SOERENSEN. — *C. R. du Labor. Carlsberg*, 1908 et suiv.
128. STADELMANN. — *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, 1883, XVII, 419.

129. VIGNERON. — *Ann. de Chim. anal. et de chim. appl.*, 1921, III, 4
130. VINCENT. — Thèse de Paris, 1925.
131. WALPOLE. — *J. Chem. Soc.*, 1914, CV, 2501.
132. WALTER. — *Arch. f. Exper. Path. und Pharm.*, LVII, 1877.
133. WEILL (M. P.), LÉVY DARRAS ET GUILLAUMIN. — *Bull. de l'Ac de Méd.*, XCI, 1^{er} avril 1924.
134. — *Vie médicale*, 1924.
135. WEILL ET GUILLAUMIN. — *Bull. Soc. Med. des Hôpitaux*, 18 novembre 1923.
136. WEISSMANN NETTER. — Thèse Paris, 1925.
137. WHITNEY. — *Arch. Int. Med.*, 1917, déc.
138. WINTERSTEIN. — *Arch. f. de G. Physiol.*, 1905, XXXIII, 227.
139. ZUCKER ET GUTMANN. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1921-1922.
140. ZUNTZ. — *Beit. z. physiol. d. Blut.*, 1868, Bonn.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE

NOTIONS ACTUELLES SUR L'ÉQUILIBRE ACIDE-BASE DU SANG

	Pages
CHAPITRE I. — Conceptions modernes de l'acidose diabétique.	
Tests biologiques permettant d'évaluer cette acidose.....	11
CHAPITRE II. — La réaction des solutions d'après la théorie des ions. Acidité et Alcalinité ioniques.....	22
Dissociation électrolytique.....	22
Constante de dissociation.....	23
Degré de dissociation.....	25
Variation de la dissociation avec le degré de dilution.....	25
Les acides et les bases dans la théorie des ions.....	27
Dissociation électrolytique de l'eau.....	29
Concentrations en ions H des solutions.....	33
Le Symbole Ph.....	34
Détermination du Ph par la méthode électrométrique...	36
Acidité réelle. — Acidité potentielle.....	39
Solutions Tampons.....	41
Détermination du Ph par la mesure colorimétrique....	43
CHAPITRE III. — La réaction ionique du sang.....	45
Mécanismes régulateurs de la réaction ionique du sang...	47
1 ^o Mécanismes physico-chimiques de la régulation.	48
Action tampon du sang.....	48
a) Action tampon du plasma.....	49
Valeur relative des divers systèmes tampon du plasma	49
Formules de Henderson et de Hasselbach.....	52
b) Action neutralisatrice des globules.....	54
Rôle régulateur de l'hémoglobine.....	54
Echanges osmotiques entre le plasma et les globules.	56

2 ^o Mécanismes physiologiques de la régulation.....	59
Rôle de la fonction pulmonaire.....	59
Rôle de la fonction rénale.....	61
Rôle de la fonction hépatique.....	65
CHAPITRE IV. — La réserve alcaline du plasma. — Teneur réelle du plasma en bicarbonates.....	71
CHAPITRE V. — Modalités du déséquilibre acido-basique du sang	77

DEUXIEME PARTIE

MESURE DU DÉSÉQUILIBRE ACIDE-BASE SANGUIN DANS L'ACIDOSE DIABÉTIQUE

I. — Techniques adoptées pour la détermination de l'acidité ionique et de la réserve alcaline du plasma.....	83
Mesure du Ph sanguin par la méthode colorimétrique de Cullen	84
Principe de la méthode.....	84
Préparation des tubes étalons.....	85
Préparation de la solution d'indicateur.....	87
Préparation du sérum physiologique.....	88
Préparation des tubes à centrifuger.....	89
Prise de sang et centrifugation.....	89
Comparaison colorimétrique.....	91
Formule de correction.....	93
Mesure de la réserve alcaline du plasma sanguin par la mé- thode gazométrique de Van Slyke.....	93
Principe de la méthode.....	93
Appareil gazométrique de Van Slyke.....	94
Montage et Contrôle de l'appareil.....	96
Mesure du CO ² plasmatique.....	96
Formule de correction.....	101
Calcul de la réserve alcaline du plasma.....	103
II. — Valeur clinique de la réserve alcaline et du Ph sanguin comme moyens d'appréciation de l'acidose diabétique.....	105
CONCLUSIONS	133
BIBLIOGRAPHIE.....	137

63

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

